

RITA MAIRA ZANINE-KOSLINSKI

OS FATORES EPIDEMIOLÓGICOS DAS NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS  
CERVICAIS. A IMPORTÂNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS  
HUMANO. UMA CORRELAÇÃO COLPOSCÓPICA, COLPOCITOLÓGICA  
E HISTOPATOLÓGICA.

Tese-Dissertação apresentada ao curso  
de pós-graduação em Clínica Cirúrgica  
da Universidade Federal do Paraná,  
para obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ FERNANDO CAJADO DE OLIVEIRA BRAGA

CURITIBA

1992

OS FATORES EPIDEMIOLÓGICOS DAS NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS  
CERVICAIS, A IMPORTÂNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS  
HUMANO, UMA CORRELAÇÃO COLPOSCÓPICA, COLPOCITOLÓGICA  
E HISTOPATOLÓGICA

por

RITA MAIRA ZANINE-KOSLINSKI

Tese-dissertação submetida ao corpo docente do curso de  
pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Fe-  
deral do Paraná, para obtenção do grau de Mestre.

APROVADA POR

---

Prof.

---

Prof.

---

Prof.

Curitiba, Paraná

1992

"Vós sois o sal da terra.  
Mas se o sal se desvirtuar,  
com que se salgará?  
Para nada então ele aproveita,  
senão para ser jogado fora,  
e para que o pisem os homens."

Mt. 5.13

À Drª Simone Cristina Zanine,  
aos médicos residentes do Departamento  
de Tocoginecologia da UFPR,  
dedico esta tese.

#### **Agradecimento Especial**

À Profª Drª MARTA BENEVIDES REHME,  
amiga incansável, pelo incentivo e apoio,  
pela assessoria primorosa na parte de in-  
formática.



## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. LUIZ FERNANDO C.O. BRAGA,  
pela orientação profícua na elaboração desta  
tese.

À Profª Drª AILEMA LORY LUVISON FRANCK,  
responsável pelos meus primeiros passos na  
especialização.

Ao Prof. Dr. AFFONSO COELHO,  
pela ajuda na elucidação das minhas dúvidas,  
pelo incentivo.

À Profª Drª MARGARIDA MARIA SILVA MATINSKE,  
grande amiga, pelo sempre reconhecimento do  
meu trabalho, pela ajuda nas horas difíceis.

Ao Prof. Dr. REGINALDO WERNECK LOPES,  
meu amigo e mestre, pela orientação sábia em  
meio às dificuldades, sem o que este trabalho  
não poderia ser realizado.

A TODOS OS PROFESSORES DO SERVIÇO DE PRÉ-NATAL,  
meus amigos, pelo incentivo e apoio.

A TODOS OS FUNCIONÁRIOS DO SERVIÇO DE PRÉ-NATAL,  
pelo carinho e colaboração.

A Drª CRISTINA CERNACK,  
pela colaboração.

Ao Doutorando MARCELO TESSARI,  
pela colaboração.

Ao Prof. Dr. FRANCISCO SILVA FURTADO,  
pelo elevado senso de justiça, pela compreen-  
são.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	vii
LISTA DE GRÁFICOS .....	x
LISTA DE SIGLAS .....	xi
RESUMO .....	xii
SUMMARY .....	xiv
 INTRODUÇÃO .....	 1
REVISÃO DA LITERATURA .....	4
1 Dos fatores epidemiológicos .....	4
2 Dos aspectos colpocitológicos .....	21
3 Dos aspectos colposcópicos .....	35
4 Dos aspectos histopatológicos .....	44
MATERIAL E MÉTODOS .....	59
RESULTADOS .....	63
DISCUSSÃO .....	102
CONCLUSÃO .....	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	119
ANEXO .....	130

## LISTA DE TABELAS

1	Média de idade - 2.261 pacientes.....	63
2	Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.....	64
3	Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical I.....	65
4	Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical II.....	66
5	Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical III.....	67
6	Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical e papiloma vírus humano.....	68
7	Distribuição da média de idade nas pacientes portadoras de neoplasia intra-epitelial cervical I, II e III e NIC mais papiloma vírus humano.....	69
8	Distribuição quanto à raça - 2.261 pacientes.....	70
9	Distribuição quanto à raça - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.....	71
10	Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical, em relação ao grupo total quanto à raça.....	72
11	Distribuição quanto à paridade - 2.261 pacientes.....	73
12	Distribuição quanto à paridade - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.....	74
13	Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical em relação ao grupo total quanto à paridade.....	75
14	Distribuição quanto ao tabagismo - 2.261 pacientes.....	76
15	Distribuição quanto ao tabagismo - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.....	77

16	Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical em relação ao grupo total, quanto ao tabagismo.....	78
17	Distribuição quanto ao início da vida sexual - 2.261 pacientes	79
18	Distribuição quanto ao início da vida sexual - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.....	80
19	Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical em relação ao grupo total, quanto ao início da vida sexual.....	81
20	Distribuição quanto ao número de parceiros - 2.261 pacientes..	82
21	Distribuição quanto ao número de parceiros - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.....	83
22	Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical em relação ao grupo total, quanto ao número de parceiros.....	84
23	Distribuição da localização do condiloma exofítico - 236 pacientes.....	86
24	Distribuição da presença do papiloma vírus humano, quanto à localização do condiloma exofítico e à presença de neoplasia intra-epitelial cervical - 125 pacientes com biópsia.....	87
25	Distribuição da presença do papiloma vírus humano em pacientes com epitélio branco na colposcopia, submetidas a biópsia - 166 pacientes.....	88
26	Distribuição da presença de papiloma vírus humano, quanto aos achados da colpocitologia - 2.261 pacientes.....	90
27	Distribuição da presença de papiloma vírus humano em pacientes com exames de colpocitologia e biópsia, que apresentaram neoplasia intra-epitelial cervical simultaneamente - 350 pacientes.....	91
28	Teste Z para diferença de proporções na presença do papiloma vírus humano em pacientes submetidas a biópsias para os exames de colposcopia e colpocitologia.....	92
29	Distribuição do aspecto da colposcopia - 2.261 pacientes.....	93
30	Distribuição do aspecto da colposcopia em pacientes submetidas a biópsia - 596 pacientes.....	94
31	Distribuição das pacientes com os diversos aspectos colposcópicos pertencentes à zona de transformação atípica e a presença de neoplasia intra-epitelial cervical na histopatologia....	95



32	Distribuição da presença do papiloma vírus humano em pacientes submetidas a biópsia - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.....	96
33	Teste Z para diferença de proporções da presença do papiloma vírus humano em pacientes submetidas a biópsia - 395 pacientes	97
34	Teste de sensibilidade/especificidade, para a colposcopia em relação à histopatologia, demonstrando neoplasia intra-epitelial cervical.....	98
35	Teste de sensibilidade/especificidade, para a colpocitologia em relação à histopatologia, demonstrando neoplasia intra-epitelial cervical.....	99
36	Teste de sensibilidade/especificidade, para a colposcopia em relação ao papiloma vírus humano presente nos resultados de histopatologia.....	100
37	Teste de sensibilidade/especificidade para a colpocitologia em relação ao papiloma vírus humano na histopatologia.....	101

## LISTA DE GRÁFICOS

1	Distribuição dos agentes infecciosos - 1.352 pacientes .....	85
2	Pacientes com citologia anterior - 2.261 pacientes .....	89

## LISTA DE SIGLAS

JEC - Junção escamo-colunar;

NIC - neoplasia intra-epitelial cervical;

OGC - orifício glandular cornificado;

PVH - papiloma vírus humano;

ZTA - zona de transformação atípica.

## RESUMO

Sabendo ser o carcinoma cervical uterino o primeiro em incidência dentre as neoplasias malignas que acometem a mulher, <sup>o objetivo foi o de</sup> propusemo-nos a analisar os fatores epidemiológicos envolvidos nesta doença e, através deles, traçar o perfil da mulher de risco para esta patologia.

Como é sobejamente sabido, as pacientes oriundas das classes sociais menos favorecidas costumam, por várias razões, procurar assistência médica espontaneamente apenas no período gestacional, o que torna o pré-natal um momento esplêndido para a aplicação dos métodos de detecção precoce da neoplasia cervical.

Com esta finalidade analisamos de maneira prospectiva não concorrente 2.261 pacientes que se encontravam no ciclo grávido-puerperal, atendidas no setor de pré-natal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de 1986 a 1991, quando foram submetidas sistematicamente a colheita de espécimes para a realização da colpocitologia oncótica, a exame colposcópico e a biópsias colpodirigidas quando se fez necessário.

Foi realizado um levantamento dos dados epidemiológicos através de um protocolo e de uma correlação entre os achados da colposcopia, da colpocitologia e da histopatolo-



gia, com a finalidade de verificar a incidência das formas precursoras do câncer cervical na amostra e a possível participação do papiloma vírus humano (PVH) em sua epidemiologia.

A análise dos dados permitiu concluir ser alta a incidência da neoplasia intra-epitelial cervical grau III em nossa população estudada, bem como a presença do PVH nas peças de biópsias correspondentes a ela. Os métodos propedêuticos empregados revelaram-se sensíveis e específicos na detecção da patologia em questão. Através dos dados de epidemiologia nos foi possível traçar o perfil da mulher de risco para o câncer cervical uterino.

## SUMMARY

As we know the cervical cancer is the principal genital neoplasia that occurs in the Brazilian woman. The author analyzed the epidemiological factors involved in this pathology and made a profile of the woman at risk for this neoplasia.

The patients that belong at the low-social stratum, generally find medical care only in the gestational period, because this the author thinks that the prenatal is an important opportunity for the application of the procedures for the prevention of the cervical cancer.

We perform a research with 2.261 patients that are pregnant at the prenatal service of the Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, since 1986 to 1991, when they were submitted to colposcopic examination, Pap smears, and biopsies oriented by the colposcope when became necessary.

The author study the elements from the epidemiological research and made a correlation between the colposcopic aspects, the Pap smears results and the biopsies.

The analisis of the elements shows the great incidence of CIN III in our population, and shows the HPV presence in the biopsies of CIN too; the methods used for the detection of neoplasia were high sensible and had high especificity. The research became possible to make the profile of the woman at risk for CIN.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma é um importante problema de saúde pública não só no Brasil como na maioria dos países do mundo.

Os estudos estatísticos realizados internacionalmente revelam que nos últimos 35 anos houve diminuição da incidência do câncer do colo uterino nos países desenvolvidos, onde são realizados programas de massa para o rastreamento desta neoplasia maligna; fato que não ocorre nos países do Terceiro Mundo, onde esta patologia continua a ocupar o primeiro lugar entre os cânceres.

Em nosso país, o carcinoma cerivouterino invasor tem incidência maior nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste e é mais freqüente na faixa etária dos 15 aos 45 anos (TERREIRO, 1987). No estado do Paraná não há dados registrados sobre a incidência e morbidade causadas por esta doença. SOARES (1991), através de estudos epidemiológicos efetivados utilizando dados de mortalidade, constatou ser o carcinoma cervical uterino a segunda causa de morte por neoplasia, com 13,68% de óbitos, praticamente igualando-se ao câncer de mama. Ainda segundo SOARES (1991), o coeficiente bruto de mortalidade para o câncer do colo uterino variou entre 4,93 e 5,98 por 100.000 mulheres.

Ainda no Brasil, cerca de 70% das pacientes são inoperáveis, de acordo com SALVATORE (1979), contrastando com os dados provenientes dos países desenvolvidos, onde o câncer invasivo caiu de 30,5 por 100.000, em mulheres com mais de 20 anos, para 15,7 por 100.000, correspondendo a uma queda de 66%, enquanto a incidência de carcinoma "in situ" dobrou.

Sabe-se que, na forma de neoplasia intra-epitelial cervical, esta patologia é curável em 100% dos casos, daí a importância de diagnosticá-la o mais precocemente possível. Para que isto venha a ocorrer, faz-se necessário conhecer os fatores epidemiológicos relacionados à sua gênese, para então ser possível delimitar o grupo de risco para esta neoplasia.

É de capital importância a data da primeira relação sexual, pois estudos realizados por WYNDER (1954) comprovaram que apenas 14% das mulheres portadoras de câncer cervical uterino tiveram seu primeiro coito após os 25 anos.

Outro fator importante está relacionado com a promiscuidade sexual. TERRIS (1974) encontrou antecedentes de mais de um parceiro em 35% das mulheres com carcinoma cervicouterino, frente a 22% no grupo controle. Estes fatores podem estar relacionados a uma exposição maior aos agentes cancerígenos, como as histonas encontradas na cabeça dos espermatozoides, fato este muito bem descrito por COPPLESON (1969) e SINGER (1975), ou também a uma vulnerabilidade maior quanto às doenças sexualmente transmissíveis.



A gestação tem sua importância tanto quanto ao tipo e número de partos, como também no que se refere ao número de abortos, no dizer de RUNGE e SEITZ (1955).

Em trabalho publicado por FREITAS (1988), fica patente a relação de causa e efeito existente entre o hábito de fumar e o surgimento do câncer cervical.

Um fator sabidamente envolvido na gênese do blastoma da cérvix, que atualmente vem sendo exaustivamente estudado por WRIGHT e RICHART (1989), entre outros, é o papiloma vírus humano (PVH), cuja presença é notória em peças de biópsias referentes a carcinoma do colo uterino.

O diagnóstico da neoplasia epitelial maligna do cérvix está calcado nos achados colposcópicos, colpocitológicos e nos estudos histopatológicos.

O objetivo desta tese é a análise criteriosa dos fatores epidemiológicos em questão, relevando a importância das lesões causadas pelo PVH em uma população de mulheres no ciclo grávido-puerperal, e fazendo uma correlação entre os achados de colposcopia, de colpocitologia oncótica e de histopatologia.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 DOS FATORES EPIDEMIOLÓGICOS

#### 1.A IDADE

O carcinoma invasivo do cérvix uterino, como muitos outros cânceres, tem sua incidência maior na idade mais avançada, correspondente aos 45-55 anos, numa média de 48 anos, segundo GUSBERG (1988). O carcinoma "in situ" tem seu pico de incidência dez anos antes. **Durante as duas décadas passadas, a idade média, tanto para o carcinoma invasivo quanto para o câncer "in situ", vem diminuindo e atualmente encontramos as neoplasias intra-epiteliais cervicais muito comumente em mulheres mais jovens,** de acordo com BARBER (1989).

#### 1.B RAÇA, RELIGIÃO E CULTURA

As diferenças raciais são importantes na epidemiologia do carcinoma do cérvix. No início do século, Vineberg, citado por BONILLA-MUSOLES (1978), assinalou a escassa incidência desta patologia entre as mulheres judias, observação esta comprovada por vários autores. Talvez esta escassa incidência se deva à condição social, aos hábitos de higiene e

à circuncisão; se bem que em estudos realizados por ABQU-DAOUD (1967), em uma população de muçulmanas cujos parceiros sexuais eram circuncisados, a incidência do câncer cervicouterino foi igual à da população geral, fato corroborado pelos trabalhos de JONES et al. (1958) e STERN e NEELY (1965). Por outra parte, **os costumes higiênicos parecem ter influência (entre eles a higiene rigorosa do pênis)**, se bem que devam estar intimamente relacionados com o nível sócio-econômico conseqüentemente mais elevado. DOLL et al. (1966), numa revisão de literatura sobre a incidência de carcinomas, nos cinco continentes, encontraram **uma relação direta entre câncer do pênis e câncer cervicouterino**; Israel e Nigéria, que têm a porcentagem mais baixa de câncer cervical, tem também a menor taxa de câncer do pênis.

Outra questão é a da maior freqüência do câncer cervical em mulheres da raça negra. Este achado parece estatisticamente demonstrado graças aos estudos comparativos feitos com mulheres de raça branca de condições similares, realizados nos Estados Unidos (DUNN et al., 1954 e WYNDER et al., 1954).

## 1.C FATORES SÓCIO-ECONÔMICOS

Geralmente admite-se que o carcinoma do colo uterino é mais freqüente em mulheres pertencentes às classes sociais mais baixas, o que estaria em íntima relação **com as condições de vida, com os hábitos de higiene e com aspectos da vida sexual**. Assim mesmo o risco é maior em populações das



áreas industrial e urbana em relação à população rural, segundo os achados de DUNHAM (1968). É muito provável que este fato esteja relacionado **com as condições de sexualidade destes grupos, em que as relações sexuais são mais precoces, a promiscuidade é maior e o número de gestações é mais elevado.** Também se tem dito que talvez o risco seja maior para o câncer do cérvix, devido a uma assistência obstétrica inadequada e conseqüentemente a uma falta de correção das lacerações cervicais, de acordo com SMITH (1941).

Os estudos realizados por CLEMMESSEN e NIELSEN (1951) demonstraram que o câncer cervical é mais freqüente nas camadas sócio-econômicas mais baixas, independentemente de serem as pacientes solteiras ou casadas, fato este corroborado pelos achados de DORN e CUTLER (1959).

## 1.D VIDA SEXUAL

Estudos realizados por RIGONI-STERM (1842), na Itália, enfatizaram a importância do comportamento sexual na gênese do carcinoma do colo do útero, conceito este que persiste até os dias de hoje. Seus trabalhos realizados em meio a uma população de monjas tiveram como principal achado a baixa incidência do câncer cervicouterino, fato que foi associado com a vida celibatária destas mulheres.

Na Dinamarca, ROJEL (1953) notou uma grande incidência de câncer cervical entre prostitutas. Estudos epidemiológicos extensos feitos por autores como WYNDER deixaram certos princípios que formaram a base do pensamento moderno.

No centro deste estão as análises de WYNDER et al. (1954) e de ROTKIN e KING (1962), para os quais **a variável principal é a idade do primeiro coito.**

No final da década de 60, através dos trabalhos de COPPLESON (1969), atenção especial foi dada ao fator masculino na gênese do carcinoma do colo uterino. Houve também a memorável descoberta de KESSLER (1976), que verificou uma maior incidência desse carcinoma entre as segundas e terceiras esposas de homens cuja primeira mulher desenvolvera a mesma doença. Outros autores, como MARTINEZ (1969) e FEMINELLA (1973), **demonstraram que homens portadores de carcinoma do pênis ou da próstata tinham esposas com maior incidência de câncer do cérvix.** Este novo fator epidemiológico levou SINGER (1973, 1976) a adotar o termo "homem de alto risco", para a gênese do câncer cervicouterino.

## 1.E INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (PVH)

As verrugas genitais eram conhecidas como tendo etiologia venérea, desde os tempos da Grécia antiga. Por quase dois mil anos elas foram praticamente esquecidas pelos médicos.

O papiloma vírus humano ou PVH, sigla que será adotada neste estudo, foi transmitido experimentalmente pela primeira vez na virada do século, em voluntários humanos, através de vacinação com extratos de células obtidas de verrugas da pele e de condilomas genitais, segundo CIUFFO (1907). Na década de 30, estudos foram realizados por SYVERTON (1952),

com a indução experimental do carcinoma escamoso com o papiloma vírus do coelho.

Durante aproximadamente oitenta anos o vírus permaneceu sem maiores estudos, até 1974, quando zur HAUSEN aventou a possibilidade de ser este vírus um oncogene de transmissão sexual, mas como ele **não pôde ser propagado em cultura de células**, esta hipótese não pôde ser comprovada.

Como muitas das infecções provocadas pelo PVH são assintomáticas e só aparecem nos esfregaços cervicouterinos, suscitaram novos interesses em meio aos pesquisadores, e, em 1983, REID, STANHOPE e HERSCHMAN relataram que em 95% das margens de espécimes oriundos da cirurgia de Wertheim foram encontradas atipias coilocitóticas comparadas aos 12,5% detectados em peças de histerectomias realizadas para tratamento de carcinoma do endométrio e do ovário.

Houve um aumento significativo na incidência da infecção pelo PVH associada a malignidade (CAMPION e SINGER, 1987).

### *A Partícula Viral*

Os verdadeiros vírus caracterizam-se por:

- 1) conter DNA ou RNA, mas não os dois simultaneamente;
- 2) multiplicar-se a partir do seu ácido nucléico;
- 3) não conter em seu genoma informação para a síntese de seus metabólitos essenciais e para a formação das ligações de alto poder energético necessárias a esta síntese;



4) apresentar uma estrutura definida, isto é, uma simetria cúbica, helicoidal ou então mista.

A partícula viral madura, extracelular é o vírion. O componente infeccioso essencial deste é seu ácido nucléico, o qual está envolvido por uma capa de proteína simétrica que se chama "capsídio".

O genoma viral é constituído por uma única molécula de ácido nucléico. Os vírus de DNA são habitualmente bicatênares, com estrutura em dupla hélice.

O capsídio viral é formado pela associação de numerosas e pequenas subunidades protéicas, que se agrupam em capsômeros dispostos simetricamente.

O PVA pode ser obtido através de amostras de biópsias, purificado e usado em experimentos reproduzindo a infecção, preenchendo assim um dos postulados de Koch - ligar o agente infeccioso à doença. Os papilomas vírus são um subgrupo da família Papovaviridae; são pequenos DNA vírus, de simetria icosaédrica, contendo um genoma circular de dupla hélice. O subgrupo contém o PVH e um número de papilomas vírus animal, dos quais os mais bem estudados são o do coelho e o bovino. A biologia e a bioquímica deste grupo de vírus foi revisada exhaustivamente por PFISTER (1984). O peso molecular do DNA é de aproximadamente  $5 \times 10^6$  dáltons, denotando tratar-se de um pequeno vírus com a capacidade de codificação para um pequeno número de proteínas, que podem ser divididas em dois tipos: 1) as proteínas primitivas, que são formadas antes do início da replicação do DNA, e 2) as proteínas tar-

dias, que são as proteínas estruturais para a produção dos novos vírions. Dentre os PVSS, apenas as proteínas de alguns tipos foram analisadas, entre os quais incluem-se os tipos 1, 2 e 4 (FABRE, BREITBURD, CROISSANT et al., 1955). Uma investigação mais detalhada sobre as proteínas do PVH torna-se necessária para melhor compreensão da replicação viral, sua estrutura e transmissão.

O PVH é usualmente restrito a uma classe de hospedeiros. Geralmente estes vírus estão limitados às células epiteliais. A base molecular da especificidade tissular ainda é desconhecida. A replicação ocorre no núcleo da célula infectada e o DNA do vírus parece existir como um episoma estável presente num grande número de cópias. A replicação viral acontece nas camadas ceratinizadas mais amadurecidas do epitélio. Presume-se que as células da camada basal são infectadas e transformadas pelo vírus, mas o movimento da linhagem destas células nas camadas ceratinizadas pode ser o sinal de uma produção viral. **O evento inicial no estrato basal consiste numa proliferação intensa.** FRIEDMANN e FIALKOW (1976) revelam ser isto um evento policlonal; uma análise de isoenzimas de quatro condilomas acuminados demonstrou as origens multicelulares das lesões. Nas infecções experimentais em pele de coelho, os papilomas continham níveis detectáveis de DNA vírus no estrato granuloso, mas não nas camadas menos diferenciadas. A hibridização "in situ" do tipo 1, indutor de verrugas humanas, mostrou que o DNA viral foi detectado primeiramente no estrato espinhoso, de acordo com GRUSSENDORF e zur HAUSEN (1979). Este e outros estudos de-

monstram que a replicação do DNA ocorre em camadas mais diferenciadas; no entanto eles não excluem a presença do DNA nas células basais; a replicação nas camadas mais diferenciadas envolve todo o ciclo de replicação viral, de acordo com ALMEIDA (1962), o qual observou a partícula viral no estrato espinhoso. Agregados de vírus podem ser vistos no estrato córneo. A conclusão é de que em camadas onde a diferenciação é maior aumenta o número de células infectadas.

**Tentativas de conseguir a replicação viral em culturas celulares não deram resultado.** Recentemente, tanto a infecção quanto a transformação papilomatosa foram obtidas através de enxertos de tecido humano proveniente de fragmentos do colo uterino, da pele e da laringe, os quais foram colocados embaixo da cápsula renal de ratos, de acordo com observações feitas por KREIDER, HOWETT, WOLFE et al. (1985). Este estudo experimental ofereceu um método para a análise do processo básico da replicação viral e da interação do vírus com a célula hospedeira.

Devido às dificuldades para a obtenção de material a ser usado em pesquisa, apenas um pequeno número de PVH teve seus níveis de proteína e DNA estudados bioquimicamente. Os primeiros trabalhos realizados sobre o DNA viral foram feitos em estratos de tecidos obtidos de verrugas vulgares. Com o advento da biologia molecular, houve um avanço muito grande nas pesquisas, particularmente na área de detecção e caracterização de novos tipos de PVH. **A técnica criada em 1975 por SOUTHERN, conhecida como "Southern Blot Hybridization", permite a análise da seqüência dos fragmentos do DNA.**



Quando as análises indicam menos de 50% de homologia com um tipo isolado anteriormente, considera-se que um novo tipo de PVH foi descoberto, conforme relato de COGGIN JR. e zur HAUSEN (1979).

O PVH tipo 6 foi o primeiro a ser identificado no DNA de uma verruga genital humana (condiloma acuminado). Posteriormente o PVH tipo 11 seria isolado originariamente do papiloma laríngeo de uma paciente de 15 anos de idade. Ele também foi detectado em uma mulher portadora de papilomatose traqueal e pulmonar recorrente. Este mesmo tipo foi encontrado em condilomas acuminados.

O PVH 16 foi clonado do DNA de um fragmento de colo uterino obtido a partir de biópsia cujo diagnóstico era câncer cervical; ele mostrou certa homologia com o PVH 11. Estudos demonstraram que 61,1% das neoplasias cervicais malignas ocorridas na Alemanha continham o PVH 16. Isto também foi demonstrado em 34,8% dos cânceres cervicais, em 28,6% dos blastomas vulvares e 25% das neoplasias malignas penianas, ocorridas no Brasil (VILLA e LOPES, 1986). Este tipo de PVH é raramente encontrado nos condilomas acuminados, e quando se faz presente geralmente os tipos 5 e 11 estão associados a ele.

O PVH 18 foi obtido de biópsia de um carcinoma do cérvix. Ele está presente em 15% dos cânceres invasivos e em cerca de 5% das lesões de menor grau de malignidade.

Os tipos 42, 43 e 44 foram isolados mais recentemente. São vírus cujo espectro de ação é o mesmo encontrado nos tipos 6 e 11.

OS PVHs 39 e 45 estão agrupados como de risco oncogênico intermediário.

A infecção causada pelo PVH é dividida em cinco fases:

1) *Inoculação*

A infecção pode ocorrer durante o ato sexual com um parceiro infectado, em locais onde existam soluções de continuidade na pele ou mucosas (LANCASTER e JENSON, 1987). Os vírions penetram na camada basal do epitélio e desprendem o seu capsídio protéico externo. O genoma viral cruza a membrana celular e caminha em direção ao núcleo da célula, quando então infecta o genoma da mesma; este sofre alterações e passa a produzir várias proteínas vírus específicas, as quais induzem funções de condução na célula hospedeira, enquanto as proteínas reguladoras controlam a expressão genética viral.

2) *Incubação*

O vírus se apresenta inicialmente como um plasmídeo extracromossômico que se auto-replica, chamado "episoma". Os genes virais primitivos contêm proteínas que incrementam a replicação dos episomas, produzindo genomas virais adicionais, os quais irão transpor as células vizinhas. Em consequência disto, os plasmídeos episomais virais se replicarão em cada divisão celular, havendo uma pequena diluição no número de cópias com o decorrer dos anos. De acordo com ORIEL (1971), o período de incubação varia de seis semanas a oito meses.



### 3) Fase latente

Muitos indivíduos permanecerão com a infecção em sua forma latente durante longo tempo, enquanto em hospedeiros suscetíveis ela passará logo para a fase ativa.

### 4) Fase ativa

Nesta fase haverá uma alteração pronunciada no crescimento celular, principalmente na camada basal. Terá lugar também aumento na replicação do genoma viral no andar médio do epitélio, acompanhado de alteração na maturação epitelial.

A progressão da replicação episomal para a replicação viral depende da permissividade celular, do tipo do vírus, da suscetibilidade do hospedeiro e da atividade do cofator.

Apesar de ser difusa a infecção latente, a infecção ativa é focal.

Na opinião de REID (1987), esta fase é caracterizada por uma proliferação epitelial e vascular intensa; projeções do estroma tornam-se visíveis na forma de um papiloma exofítico; mas se elas forem insuficientes para nutrir uma verruga, esta permanecerá subclínica, de acordo com JENSON, KURMAN e LANCASTER (1987). Em observações feitas por REID e LAVERTY (1980), esta verruga poderá ser reconhecida colposcopicamente após aplicação de ácido acético a 2%, no colo uterino e paredes vaginais. Histopatologicamente tanto a forma exofítica quanto a subclínica são iguais, diferindo apenas em termos de macroscopia; algumas variantes destas lesões progridem em direção a neoplasia maligna.

Segundo ORIEL (1971), cerca de três a seis meses após o início das manifestações clínicas ou subclínicas ocorrerá uma resposta por parte do hospedeiro. Indivíduos com a função dos linfócitos T prejudicada não terão esta resposta, sugerindo então **ser a imunidade celular a principal na defesa contra o PVH**, no dizer de SILLMAN e SEDLIS (1987).

Estudos realizados por REID e LAVERTY (1980), em pacientes portadoras de verrugas genitais, sugeriram a participação dos linfócitos B na resposta imune.

O condiloma acuminado apresenta cerca de 20% de remissões espontâneas (CHUANG, PERRY e KURLAND, 1984). Em outros 60% haverá regressão através de tratamento clínico (BUNNEY, 1982). Os 20% restantes serão refratários à terapêutica convencional e necessitarão de laserterapia (REID, 1985).

Trabalhos comprovaram que **um terço das atipias epiteliais leves evoluíram para neoplasia intra-epitelial cervical (NIC)** - sigla que será adotada neste estudo - grau III, um terço regrediram e um terço permaneceram imutáveis durante anos.

Num período de 12 meses, EVANS e MONAGHAN (1985) demonstraram a progressão de NIC grau II para NIC grau III em 16% de sua casuística. Num intervalo de tempo correspondente a 24 meses, os mesmos autores notaram a progressão de 26% dos casos para NIC III. A regressão espontânea foi rara: ocorreu em apenas 11% das pacientes. Os 85% de lesões que progrediram foram positivas para o PVH 16, quando tiveram suas amostras hibridizadas.

### 5) Fase tardia

Num intervalo de tempo correspondente a mais ou menos nove meses, o grupo de pacientes infectadas pelo PVH se dicotomizará. Haverá aquelas que experimentarão uma remissão clínica do quadro e outras cuja infecção permanecerá em sua fase ativa. As mulheres do primeiro grupo poderão ter recorrências ao longo dos anos, sugerindo que a infecção permaneceu latente no epitélio anogenital (FERENCZY, MITAO e NAGAI, 1985). Estas mesmas serão capazes de transmitir a virose para seus parceiros sexuais. Os indivíduos pertencentes ao segundo grupo, isto é, aqueles cuja infecção se encontra na fase ativa e que apresentarão alguns pequenos intervalos sem a doença, representam uma população de risco para a progressão em direção à neoplasia (zur HAUSEN, 1977).

**Entre as pessoas infectadas pelo PVH, as que desenvolverão a forma exofítica serão a exceção e não a regra.** Segundo REID, GREENBERG e LORINCZ (1988), **cerca de 10 a 15% dos esfregaços cervicovaginais provenientes de mulheres normais continuam o DNA do PVH.** Os exames colposcópicos destas pacientes demonstraram **um grande número de lesões com atipias epiteliais graves,** o que pressupõe terem estas mulheres a infecção em sua forma latente. Em uma população de 160 pessoas, REID, GREENBERG e JENSON (1987) detectaram a presença do DNA viral em 69% do epitélio branco circundante às formas exofíticas, em 40% da mucosa vaginal normal e em 25% nas áreas correspondentes à metaplasia escamosa que faziam limite com regiões de atipias epiteliais graves.



A infecção pelo PVH pode ser classificada em duas categorias, a saber: **clínica** e **subclínica**. No primeiro grupo teríamos a presença do condiloma clássico, que se torna reconhecido, à visão desarmada, como uma lesão exofítica rósea tendendo a uma coloração branca, conforme a espessura do epitélio. Na colposcopia estas lesões aparecem como um agregado de pequenas papilas, cada qual com um eixo vascular, que se tornam visíveis através da superfície translúcida do epitélio. A aplicação de ácido acético produz um marcado aumento na aparência visual.

Algumas vezes certos condilomas exofíticos se apresentam como placas micropapilares, denominados condilomas planos virais. A forma clássica da lesão geralmente é reconhecida como benigna e é raramente encontrada no colo uterino.

Na opinião de REID (1980), até a década de 70 as lesões que não podiam ser visualizadas à visão desarmada passavam despercebidas; havia o consenso de que o PVH produziria somente papilomas em vagina, vulva e ânus. Quando as formas subclínicas foram observadas pela primeira vez através do colposcópio, foram interpretadas como se fossem de cunho fisiológico ou como NIC. O interesse clínico foi retomado em meados dos anos 70, quando a infecção pelo PVH foi reconhecida como a causa de várias anormalidades presentes nos esfregaços cervicovaginais (PUROLA, 1977).

Segundo REID (1985), as formas subclínicas são caracterizadas colposcopicamente por um indistinto grau de embranquecimento ou por uma coloração levemente acinzentada,

com o contorno bem delineado. Os padrões vasculares são muito pronunciados, confundindo-se muitas vezes com o mosaico e o pontilhado encontrados em lesões mais graves. As lesões subclínicas são mais comuns no colo uterino.

O diagnóstico da infecção pelo PVH pode ser feito através da macroscopia, colposcopia, colpocitologia, histopatologia, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e hibridização do DNA viral. Esta última forma vem a ser o único teste capaz de detectar o genoma do vírus e também de distinguir seus tipos específicos. O mais novo método diagnóstico que começa a ser utilizado atualmente é a reação em cadeia da polimerase, identificado pela sigla PCR.

#### *Relação entre o Papiloma Vírus Humano e o Carcinoma Cervicouterino*

Diversas evidências emanadas de estudos clínicos e laboratoriais apontaram o PVH como um importante fator na carcinogênese do trato genital inferior.

Em 1956, KOSS e DURFEE usaram pela primeira vez o termo "atipia coilocitótica" para caracterizar as alterações encontradas nas células e associaram-na com as etapas do câncer. Estudo detalhado realizado por MEISELS e FORTIN (1976) deu origem à descrição das alterações celulares causadas pelo HPV, ou seja: alterações degenerativas nucleares; binucleação; disceratose; margens citoplasmáticas com maior densidade. Em 1981, SYRJANAN relatou **uma forte associação entre o PVH e as alterações neoplásicas do cérvix.**

O condiloma atípico foi descrito por MEISELS em 1981 como lesões cujas características principais eram: células disceratóticas, gigantismo nuclear e celular, multinucleação e hipercromasia. A diferenciação com o carcinoma invasor ceratinizante pode ser muito difícil. MEISELS (1982) concluiu ser o tempo de evolução do condiloma atípico em direção a neoplasia intra-epitelial cervical bastante curto, isto é, 21 meses contra 60 meses, que são necessários quando a lesão primária é um condiloma simples.

KURMAN, em 1983, estudando 322 peças de biópsias, distinguiu as alterações morfológicas pertencentes às atipias induzidas pelo PVH, da hiperplasia associada ao PVH. Estas anormalidades foram associadas aos diversos graus das neoplasias epiteliais cervicais, a saber: 95% - NIC I, 77% - NIC II, 64% - NIC III. Estes achados foram semelhantes aos publicados por REID (1982). Este mesmo autor, em 1984, ponderou **serem todos os graus de NIC e a infecção pelo PVH pertencentes a um espectro contínuo, que fazem parte do processo neoplásico do cérvix.**

Através dos trabalhos de REID em 1987, ficou comprovado que certos tipos de PVH de alto risco quebram os cromossomos da célula hospedeira em lugares diversos, entrelaçando os genes virais no genoma hospedeiro; estes genes promovem um aumento na atividade mitótica, a qual pode continuar através da espessura do epitélio. Por causa das ligações covalentes nos cromossomos da célula hospedeira, o DNA viral integrado se replicará com os mesmos durante cada mitose subsequente. **A célula hospedeira logo desenvolverá um**



conteúdo de cromatina aneuplóide, e uma alteração displásica poderá ocorrer.

De acordo com observações feitas por KREIDER (1985), alguns tipos específicos de PVH estão envolvidos como agentes etiológicos de um grupo de proliferações epiteliais que poderão progredir para o carcinoma.

Mais de 90% dos cânceres contêm certos tipos de PVH. As lesões precursoras do carcinoma cervical contêm os mesmos tipos de PVH encontrados nos cânceres invasivos. Nas etapas precursoras o DNA viral encontra-se na forma episomal, isto é, um plasmídeo extracromossômico que se auto-replica. Porém muitos dos DNAs virais encontrados nos cânceres invasivos estão integrados no cromossomo do hospedeiro (SCHWARZ, 1985).

## 1.F O TABAGISMO

Desde os trabalhos realizados por WINKELSTEIN (1977) levantando a hipótese do tabagismo como uma das causas do carcinoma cervical, vários estudos epidemiológicos relataram um risco aumentado para a displasia cervical e também para o carcinoma "in situ" do colo uterino (WRIGHT, 1977 e WIGLE, 1980). Foi demonstrado um maior risco para o câncer invasivo entre fumantes, comparados com não fumantes (BUCKLEY, 1981). O risco torna-se ainda maior nas mulheres que fumam desde a adolescência, pois é nesta idade que o fenômeno da metaplasia escamosa é mais intenso. As células metaplásicas jovens são vulneráveis à ação de agentes cancerígenos (LA VECCHIA, 1986). A recente demonstração da presença de altos níveis de

nicotina no muco cervical de fumantes sugere que os fatores cancerígenos contidos no cigarro podem concentrar-se no cérvix uterino e exercer uma ação mutagênica.

Muitos pesquisadores pensam existir um termo de confusão quanto à relação tabaco/câncer cervical; isto se refere a diferenças entre fumantes e não fumantes quanto à exposição a outros fatores epidemiológicos para o câncer cervical.

É de consenso entre os autores que o principal fator na gênese do carcinoma cervicouterino é um agente infeccioso, o PVH, cuja via de transmissão principal é a sexual. Trabalhos realizados dão conta de serem as mulheres fumantes sexualmente mais ativas que as não fumantes (THOMAS, 1973), porém mais vulneráveis a infecção por diversos agentes, incluindo o agente causal para o câncer cervical.

## 2 DOS ASPECTOS COLPOCITOLÓGICOS

A colpocitologia exfoliativa consiste no estudo microscópico das células descamadas espontânea ou mecanicamente, que se depositam principalmente no fundo de saco vaginal. Fisiologicamente as camadas mais superficiais do epitélio pluriestratificado da vagina e do colo uterino sofrem uma descamação constante cuja intensidade, tipo celular e forma estão na dependência da ação hormonal.



Segundo Mc NUTT (1969), quanto maior for a gravidade das lesões epiteliais menor será o tempo médio de vida da célula, devido a um aumento do número de células que entram em fase de síntese de DNA; conseqüentemente produz-se uma descamação mais acentuada.

A colpocitologia exfoliativa permite um diagnóstico hormonal, pois as células da vagina e do colo uterino são um espelho da atividade ovariana. Também torna-se possível através dela o diagnóstico do câncer cervical, em se estudando as atipias celulares. A outra possibilidade é o diagnóstico bacteriológico.

A difusão deste método teve início cerca de cinco décadas atrás, através dos trabalhos de PAPANICOLAOU e TRAUT em 1943. O material para o estudo colpocitológico é obtido através de colheita dupla, ou seja, através da tomada de amostra do ectocérvice/fundo de saco vaginal e também do endocérvice. As amostras são obtidas com o auxílio de uma espátula de madeira (espátula de Ayre) e de uma pequena escova, que é introduzida no canal endocervical. Obtido o material, é muito importante o extremo cuidado para estendê-lo por sobre a lâmina; todo o esfregaço deve conter células endocervicais, pois na sua ausência há o risco de o resultado ser falso-negativo, porque muito provavelmente a junção escamo-colunar não foi incluída no esfregaço.

Há de se ter o cuidado de não usar lubrificantes no espécuro, realizar toques vaginais antes da colheita do esfregaço; a paciente deve abster-se de relacionamento sexual no mínimo 24 horas antes, como também evitar o uso de duchas

vaginais. O material obtido deve ser imerso em um frasco contendo álcool a 95% num tempo inferior a 30 segundos. Nesta solução o material deverá permanecer por um mínimo de 20 minutos, ao término dos quais estará fixado, e não deverá ultrapassar um período máximo de 10 dias, porque ao final deste tempo haverá alterações na coloração celular.

A coloração realizada é a de Papanicolaou, à base de um corante nuclear (a hematoxilina de Harris) e dos corantes citoplasmáticos (o orange G e o EA). Com ela obtém-se uma diferenciação da cromatina e dos corantes citoplasmáticos, o que permite o seu emprego tanto para o diagnóstico do câncer como para o hormonal.

As células que são encontradas nos esfregaços provêm das camadas do epitélio pluriestratificado, a saber: basal, parabasal, intermediário e superficial, endocervical, ou seja, células secretoras, células ciliadas e células de reserva. Ocasionalmente, principalmente durante a menstruação, poderão ser encontradas células endometriais, leucócitos e bactérias. Após a descamação as células poderão sofrer pequenas alterações em sua morfologia.

#### *Células basais*

São ovais ou redondas. Medem de 15 a 20 micra de diâmetro, rodeadas por uma membrana celular muito nítida. São intensamente cianófilas, o núcleo é oval ou redondo, rico em cromatina, tomando intensamente a coloração pela hematoxilina. Ocupa a maior parte do citoplasma, medindo umas 8 a 10 micra. Estas células são observadas somente em casos de atrofia ou úlceras profundas.

### *Células parabasais*

São igualmente redondas ou ovais, mas de maior tamanho que as basais. São cianófilas e contêm um núcleo grande, menos cromático que as basais. No citoplasma se observam pequenos vacúolos e orgânulos. Podem apresentar-se acidófilas e com núcleos picnóticos, como ocorre nas células do puerpério e no abortamento.

### *Células intermediárias*

Estas são de uma morfologia distinta. Têm forma poligonal e maior tamanho, cerca de 25 a 40 micra. Seu núcleo mede 6 a 8 micra e sua localização é excêntrica. São predominantemente cianófilas. Apresentam vacúolos citoplasmáticos, assim como plicaturas citoplasmáticas. Às vezes apresentam a parte central do citoplasma clara e a periférica mais densa, dando à célula uma forma navicular. São ricas em glicogênio. **Estas células são dominantes no esfregaço na segunda metade do ciclo menstrual.**

### *Células superficiais*

São as maiores células do esfregaço. Têm um tamanho de mais ou menos 60 micra e forma poliédrica, de bordos nítidos e aplanados, com citoplasma claro e transparente, que se cora tanto cianófila como acidofilamente. Seu citoplasma não apresenta nenhuma estrutura. Elas têm um núcleo picnótico, puntiforme, de tamanho não superior a 5 micra, denso e sem estrutura alguma. **Estas células são dominantes na pri-**



meira metade do ciclo menstrual e alcançam a picnose nuclear sob a ação direta dos estrogênios.

### *Diagnóstico Citológico do Câncer*

O principal objetivo da colpocitologia é o diagnóstico precoce do câncer cervical. Como é um método barato, simples de realizar e com precisão elevada, vem a ser o meio de detecção mais indicado para o rastreamento do carcinoma em grandes massas populacionais.

O critério de malignidade colpocitológica é obtido através da valorização dos aspectos morfológicos atípicos de todas as células do esfregaço.

Quando são encontradas todas as características morfológicas de malignidade, tanto nucleares quanto citoplasmáticas, pode afirmar-se com elevado grau de certeza a presença de um processo maligno. O diagnóstico definitivo deve estar sempre apoiado nos achados de histopatologia. Segundo BALAGUERO (1971), **é muito arriscado estabelecer condutas terapêuticas baseadas apenas no diagnóstico colpocitológico positivo.**

As alterações morfológicas afetam tanto o núcleo quanto o citoplasma.

#### *Modificações no núcleo*

O tamanho dos núcleos das células tumorais varia muito de uma para outra. Isto contrasta com a uniformidade dos núcleos das células normais com o mesmo grau de diferenciação. A sua forma varia bastante, sendo comuns as bizarras.

Há múltiplas invaginações e evaginações da membrana nuclear, núcleos polilobulados ou pequenos totalmente irregulares e excêntricos.

Os núcleos das células tumorais são bastante grandes em relação ao citoplasma, perdendo-se, assim, a relação que normalmente existe. Este achado é o mais importante na caracterização da célula maligna.

As alterações no nucleoplasma e o aumento do DNA e do RNA se traduzem por uma hipercromasia, e é também freqüente o acoplamento da cromatina na membrana nuclear.

Os nucléolos aumentam de tamanho, desfazendo a relação núcleo/nucléolo em favor do último. Pode haver também a presença de mais de um nucléolo.

As mitoses não são muito observadas, porque ocorrem nas camadas profundas do epitélio, cujas células descamam pouco e, portanto, quase não são encontradas nos esfregaços.

#### *Modificações no citoplasma*

Estão sempre presentes e são muito diversas. Não têm muita importância como achados isolados, pois muitas delas também são encontradas nos esfregaços inflamatórios. **As alterações citoplasmáticas adquirem importância em presença das que ocorrem concomitantemente no núcleo.**

Em um mesmo esfregaço vêem-se diversos tamanhos de citoplasma. Os maiores coincidem com os tipos mais diferenciados. Os mais indiferenciados têm um citoplasma escasso.

**Nos processos malignos encontra-se um notável pleomorfismo celular.** As células apresentam as mais variadas formas: são vistos alongamentos, invaginações e muitas de-

formações. O citoplasma exhibe o fenômeno de lise, com os limites celulares imprecisos, dando um aspecto esfumado.

A degeneração vacuolar citoplasmática pode variar desde a forma microvacuolar até a completa degeneração do citoplasma por um grande vacúolo que o ocupa completamente. Este fenômeno é muito comum nos processos inflamatórios.

A coloração acidófila ou basófila do citoplasma pode variar intensamente, incluindo uma coloração imprópria para o grau de maturidade celular. As mudanças na coloração podem ocorrer também no tocante à intensidade da cor.

A presença de hemácias hemolizadas no esfregaço, acompanhadas de processo inflamatório rico em polimorfonucleares, histiócitos, plasmócitos e mastócitos, abundante muco e detritos celulares, também nos faz suspeitar de processo maligno. É muito rara a presença de células atípicas em esfregaço de fundo limpo.

A primeira classificação referente aos achados de colpocitologia foi proposta por Papanicolaou, que os agrupava em:

- Classe I - Células normais;
- Classe II - Células normais, porém com alguns caracteres que divergem da normalidade como os encontrados em processos inflamatórios;
- Classe III - Presença de células com marcadas alterações estruturais, que não podem ser classificadas como malignas nem como benignas. É suspeito;
- Classe IV - Células atípicas em pouca quantidade. Suspeito de malignidade; positivo;
- Classe V - Células atípicas em grande quantidade. Positivo para a malignidade.



A classificação preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é a seguinte:

Displasia leve;  
displasia moderada;  
displasia acentuada.

RICHART e BARRON, em 1967, propuseram nova classificação, que atualmente é a mais utilizada internacionalmente. Ela engloba o carcinoma "in situ" e a displasia acentuada em uma mesma entidade. Abaixo faz-se uma comparação entre essas duas classificações:

OMS	Richart e Barron
Displasia leve	NIC I
displasia moderada	NIC II
displasia acentuada	NIC III

Em 1988, numa reunião do National Cancer Institute, que teve lugar em Maryland-EUA, foi proposta nova classificação, a qual ficou conhecida como Classificação de Bethesda, que vem a ser:

Lesão intra-epitelial epidemóide de baixo grau - NIC I  
lesão intra-epitelial epidemóide de alto grau - NIC II  
lesão intra-epitelial epidemóide de alto grau - NIC III

Os resultados dos estudos colpocitológicos dependem muito de uma série de fatores, cuja inobservância pode causar uma série de erros no diagnóstico colpocitológico final. As causas mais comuns são:

- 1) técnica inadequada na colheita do esfregaço;
- 2) técnica defeituosa de fixação;
- 3) técnica defeituosa de coloração;
- 4) infecção bacteriana;
- 5) imagens típicas de esfregaços correspondentes a menopausa, autólise celular;
- 6) hemorragia;
- 7) necrose;
- 8) inflamação;
- 9) pouca tendência a descamação celular;
- 10) tumores com grande poder de invasão e mínima extensão na superfície;
- 11) incompetência do pessoal no momento da leitura.

Não há concordância entre os diversos autores no que diz respeito aos resultados falso-negativos. RICHART (1964) relata 1,4% em sua casuística, enquanto ACHENBACH (1951) encontrou 28% de falso-negativos em seus estudos, situando-se a média entre 6 e 13%. Já outros autores, dentre os quais STAFL (1983), referem que a partir de modelos matemáticos aplicados a programas americanos, dentre os que nos Estados Unidos apresentam os melhores sistemas de seleção citopatológica, **as taxas de resultados falso-negativos, na vigência de um só exame colpocitológico, variaram entre 20 e 44,9%.** Autores como MAISEL (1963), AHLGREN (1975), WHITE (1976) e SIMÕES (1984) mencionam cifras de falso-negativos que oscilaram entre 0,58% e 16%, bem inferiores, portanto, às relatadas por STAFL.

Os valores apresentados por ANDERSON e LINTON (1967) e DRESCHER (1983) **mostram que os índices de falso-negativos são inversamente proporcionais à gravidade da neoplasia, is-**

to é, quanto mais severa a neoplasia intra-epitelial cervical, menor o número de resultados falso-negativos. Tendo por objetivo reduzir esse número e, em consequência, aumentar a credibilidade do método, NAVRATIL (1956) associou a colpocitologia à colposcopia. A eficácia desta associação refletiu-se na queda dos falso-negativos em apenas 1%. Outros trabalhos confirmam, de maneira aproximada, estes dados, como os de LIMBURG (1958).

FETHERSTON (1983) relata que a grande preocupação com os falso-negativos advém da posição de destaque que a colpocitologia ocupa nos programas de prevenção do câncer ginecológico.

RICHART (1979) faz referência ao programa de controle do câncer cervicouterino no Canadá (Relatório Walton), que enfatiza a importância da colpocitologia como porta de entrada do sistema de prevenção do carcinoma cervical. Este relatório recomenda, em relação à mesma, que:

- 1) o primeiro exame deve ser feito a partir da iniciação sexual ou, então, aos 18 anos;

- 2) após um exame negativo, outro deverá ser realizado um ano depois;

- 3) após dois exames negativos, com intervalo de um ano, novas colheitas devem ser feitas a cada três anos, até a paciente completar 35 anos, para daí em diante passar a ser realizado de 5 em 5 anos até ela atingir os 60 anos;

- 4) nas mulheres de alto risco, isto é, nas de grande promiscuidade sexual, os exames deverão ser realizados



anualmente. Até algum tempo atrás pensava-se serem a **embebição** e a **hiperplasia vascular** as **únicas alterações do colo gravídico**. Na década de 60, MOORE e TAYLOR (1964) fizeram importante relato a respeito das mudanças histopatológicas que ocorriam no **cérvice gravídica**, que muitas vezes eram **confundidas com processos neoplásicos**, sendo a causa de **muitas cirurgias desnecessárias**.

Esses mesmos autores afirmam que as modificações acontecem **em todas as estruturas que compõem o colo uterino**, ou seja: **o estroma, o epitélio glandular endocervical e o epitélio escamoso do ectocérvice**. As alterações mais destacadas são a **decidualização do estroma**, o aumento das **formações glandulares** e a **hiperatividade das células basais do epitélio pavimentoso cervical**, atingindo em alguns casos a metade do próprio epitélio, contribuindo assim para o seu **espessamento**. São comuns os achados de inúmeras figuras de **mitose** e também de **hipercromatismo** nos esfregaços **cervicovaginais da gravidez**. Segundo KAPLAN e KAUFMAN (1967), a diferenciação entre estas alterações e as verdadeiras **atipias** não apresenta grandes dificuldades para a correta interpretação **colpocitológica**.

Na casuística de SOUEN et al. (1985) foi encontrada a taxa de 2,4% de carcinoma "in situ" e invasor, número que por si só expressa a magnitude do problema.

De acordo com JOHNSON (1960), SCHIMITZ (1960) e PEIXOTO (1978), é **necessária a incorporação da colpocitologia oncótica aos exames realizados no pré-natal**. Após analisar



8.649 pacientes no ciclo grávido-puerperal, BARUFFI (1980) concluiu ser a gestação um período excelente para a aplicação dos métodos propedêuticos para o rastreamento do carcinoma do colo do útero.

As displasias e o carcinoma "in situ" têm as seguintes características colpocitológicas:

1) *Displasia leve*

Neste grupo são encontradas células com citoplasma normal. Os seus núcleos apresentam acentuada hipercromasia como a principal alteração celular, ao lado do aumento de tamanho. Há freqüentes alterações na forma e no número dos núcleos.

Há de se ter cuidado com a interpretação das células de todos os tipos de displasia leve, pois pacientes submetidas a quimioterapia de várias naturezas mostrarão alterações nucleares, especialmente multinucleação e hipercromasia. Mulheres submetidas a transplantes de órgãos, principalmente dos rins, também poderão ter alterações displásicas no epitélio do trato genital.

Existem, com muita freqüência, alterações de células escamosas em mulheres grávidas; deve-se, portanto, acompanhá-las mais freqüentemente com a colposcopia e a colpocitologia.

Alterações displásicas leves também são encontradas em pacientes com infestação por *Trichomonas vaginalis* e, menos freqüentemente, por *Candida albicans* ou *Leptotrix*.

Atipias coilocitóticas são observadas com freqüência em mulheres portadoras de viroses.

De acordo com CARVALHO (1978), em 521 casos estudados de displasia leve diagnosticados pela colpocitologia, a repetição do esfregaço, feita de três semanas a três meses depois, confirmou o mesmo achado em 96%. A colpomicroscopia esteve de acordo em 71,4% e as biópsias em 31,9%. Nos outros casos, as biópsias diagnosticaram apenas metaplasia escamosa. Esta aparente discrepância entre a colpocitologia e as biópsias mostra que modificações precoces são melhor detectadas pelas preparações colpocitológicas do que pelos cortes histopatológicos.

## 2) *Displasia moderada*

As células do epitélio escamoso mostrarão algumas leves alterações na forma do citoplasma. Todas elas são freqüentemente eosinófilas e vistas mais em grupamentos do que isoladas. Seus núcleos são mais irregulares que os da displasia leve e a hipercromasia é mais acentuada. São usualmente observados conteúdo grosseiro de cromatina, contorno lobulado dos núcleos e multinucleação.

Na displasia moderada as células são um pouco maiores que o usual, o citoplasma é mais denso e a relação núcleo-citoplasma é a mesma observada na displasia leve, mas o maior diâmetro do núcleo, igualando o maior raio do citoplasma, será visto com mais freqüência.

Multinucleação e rotura da membrana nuclear são encontradas em pacientes submetidas a quimioterapia e também em mulheres submetidas a transplante de órgãos. A infestação por *Trichomonas vaginalis* pode estar também associada a displasia moderada. Após o tratamento específico o quadro reverterá.

### 3) *Displasia acentuada*

À medida que o grau de gravidade das lesões aumenta, a relação núcleo-citoplasma diminui. Isto ocorre porque o núcleo aumenta de tamanho, os limites citoplasmáticos diminuem ou ambos os fenômenos acontecem simultaneamente. O aumento nuclear e a hipercromasia são muito pronunciados. A multinucleação também é muito freqüente. O citoplasma poderá apresentar forma amebóide e a maioria das células são eosinófilas com ceratinização, na presença ou não de infecção. Células que se dispõem uma atrás da outra como numa fila indiana, com pouquíssimo citoplasma e um núcleo aumentado de tamanho e hipercromático; células estas chamadas do terceiro tipo, são comuns neste tipo de lesão.

A diferenciação entre displasia acentuada e carcinoma "in situ" é bastante difícil. Enquanto para alguns patologistas um esfregaço corresponde a uma displasia acentuada, pode ter, para outros, o diagnóstico de carcinoma "in situ".

Finalizando, quando o exame colpocitológico obedece rigorosamente aos padrões mencionados acima, é suficiente o bastante para o rastreamento das neoplasias epiteliais cervicais.



### 3 DOS ASPECTOS COLPOSCÓPICOS

A colposcopia foi introduzida por HINSELMANN em 1925, na cidade de Hamburgo. Com o passar dos anos este método ganhou credibilidade nos países germânicos, sendo amplamente difundido e utilizado nos programas de rastreamento do carcinoma do colo uterino.

Apesar da comprovação da acuracidade do método, ele somente passou a ser utilizado nos Estados Unidos da América na década de 70, segundo BENEDET (1982).

No Brasil, a prática da colposcopia iniciou-se com João Paulo Rieper em 1940, no Instituto de Ginecologia, no Rio de Janeiro. O método é realizado por meio do colposcópico, cuja capacidade de ampliação de imagens varia entre 6 e 40 vezes.

A colposcopia é classificada em simples e alargada. A colposcopia simples é aquela cuja observação do colo é feita sem o auxílio de soluções químicas. A inspeção colposcópica alargada é realizada através do emprego de soluções como: soro fisiológico, ácido acético a 2%, solução de lugol forte. As tomadas de biópsia são realizadas após o término da exploração colposcópica, em que a área de maior atipia será a escolhida para a retirada de um fragmento, sempre com o auxílio do colposcópico. A área correspondente à biópsia será imediatamente colocada em uma solução de formol a 10% e enviada ao laboratório de anatomia patológica.



### *Nomenclatura*

A nomenclatura original proposta por HINSELMANN provou ser bastante prática e foi sendo usada por vários colposcopistas, com pequenas variações ao longo dos anos.

Na tentativa de uniformizar os achados de colposcopia, a Sociedade Internacional de Colposcopia e Patologia Cervical Uterina, reunida na cidade de Graz em 1975, definiu uma nova terminologia para ser utilizada mundialmente. A classificação é a seguinte:

- I - ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS
  - a) Epitélio escamoso original
  - b) Epitélio colunar
  - c) Zona de transformação
- II - ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS
  - a) Zona de transformação atípica
    - 1) Mosaico
    - 2) Pontilhado
    - 3) Epitélio branco
    - 4) Vasos atípicos
    - 5) Leucoplasia
  - b) Suspeita de carcinoma invasor
- III - ACHADOS COLPOSCÓPICOS NÃO SATISFATÓRIOS  
(Não se observa a junção escamo-colunar.)
- IV - ACHADOS COLPOSCÓPICOS DE MISCELÂNEA
  - a) Achados inflamatórios
  - b) Achados atróficos
  - c) Erosão
  - d) Condiloma
  - e) Papiloma
  - f) Outros

Em 1990, por ocasião do VII Congresso Mundial de Colposcopia e Patologia Cervical Uterina, realizado na cidade de Roma, uma nova nomenclatura foi proposta. Ela é mais prática e conseqüentemente mais fácil de ser utilizada:

I - ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS

- A. Epitélio escamoso original
- B. Epitélio colunar
- C. Zona de transformação normal

II - ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS

- A. Na zona de transformação
  - 1) Epitélio branco
    - a. Plano
    - b. Micropapilar
  - 2) Pontilhado
  - 3) Mosaico
  - 4) Leucoplasia
  - 5) Epitélio iodo-negativo
  - 6) Vasos atípicos
- B. Fora da zona de transformação
  - 1) Epitélio branco
    - a. Plano
    - b. Micropapilar
  - 2) Pontilhado
  - 3) Mosaico
  - 4) Leucoplasia
  - 5) Epitélio iodo-negativo
  - 6) Vasos atípicos

III - SUSPEITA COLPOSCÓPICA DE CARCINOMA INVASOR

IV - COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA

- A. Junção escamo-colunar não visualizada
- B. Inflamação severa ou atrofia severa
- C. Colo uterino não visualizado

## V - MISCELÂNEA

- A. Superfície micropapilar não epitelial branca
- B. Condiloma exofítico
- C. Inflamação
- D. Atrofia
- E. Úlcera
- F. Outros

### *Achados Colposcôpicos Normais*

#### 1) *Epitélio escamoso original*

A imagem colposcópica do epitélio escamoso pluriestratificado que recobre a vagina e o colo do útero é representada por uma superfície lisa, regular, de coloração rosa-claro. A cor varia de acordo com a espessura do epitélio e, portanto, será diferente a cada etapa da vida da mulher.

Na recém-nascida a mucosa tem uma coloração rósea intensa, por conta dos hormônios maternos que deixam a mucosa congestionada, segundo BONILLA-MUSOLES (1978).

Na infância e na menopausa há uma hipotrofia epitelial, a camada de células intermediárias é menos espessa e conseqüentemente o epitélio tem uma coloração rosa-pálido. Após a embrocação com lugol, a mucosa se corará em marrom-claro, devido ao déficit de glicogênio.

Na gravidez a mucosa apresenta-se muito congesta, com um aspecto suculento, denotando a embebição gravídica. O epitélio tomará fortemente o lugol, tornando-se marrom-escuro.

## 2) Epitélio colunar

Sob a visualização colposcópica o epitélio cilíndrico aparece como uma área avermelhada geralmente ao redor do orifício cervical externo, muitas vezes recoberta por muco. Após o emprego do ácido acético, aparece uma imagem típica formada por pequenas excrescências papilares que lembra "cachos de uva". Estas papilas na gravidez podem ter um aspecto mais grosseiro, podendo ser confundidas com polípos.

O epitélio colunar não fixa a solução de lugol, tornando-se iodo-negativo.

Segundo RIEPER (1978), o canal cervical seria o local em que o epitélio colunar deveria permanecer originalmente, porém ele sofre vários deslocamentos ao longo da vida da mulher. Ele pode encontrar-se no ectocérvice, como também poderá deslocar-se para dentro do endocérvice.

## 3) Zona de transformação

É a imagem mais frequentemente observada no colo uterino. Obrigatoriamente deverá existir uma eversão da mucosa cilíndrica. Na presença do pH vaginal ácido da flora bacteriana da vagina, haverá uma reação que culminará com a ativação das células de reserva, dando origem a um epitélio que em tudo se assemelha ao epitélio escamoso original e que recobrirá a área de eversão. A isto se chama de "zona de transformação", de acordo com BONILLA-MUSOLES (1978).

Colposcopicamente ela se apresenta como lingüetas unidas ao epitélio escamoso que avançam em direção à mucosa



colunar. As lingüetas e as ilhotas de epitélio metaplásico crescem ocupando áreas cada vez mais extensas, espalhando-se em direção centrípeta. À medida que as ilhotas e as lingüetas crescem, suas células se multiplicam e diferenciam, carregando-se progressivamente com glicogênio. Deste modo sua cor vai se tornando rósea, tomando, após embrocação com lugol, uma coloração marrom, o que não ocorria no início do processo.

Outra imagem típica da zona de transformação é a presença de cistos de retenção, conhecidos também como cistos de Naboth, que, à visualização colposcópica, apresentam-se como pequenos tumores lisos, branco-amarelados, recobertos por vasos de grosso calibre.

### ***Achados Colposcópicos Anormais***

Estes achados representam uma alteração epitelial que pode afetar inclusive a diferenciação, a estratificação e as mitoses. É impossível determinar colposcopicamente a natureza da lesão subjacente. O reconhecimento e o diagnóstico destas lesões são a essência da colposcopia. Tais lesões foram denominadas por HINSELMANN de "zonas matrizes", por crer que elas representavam a matriz para o desenvolvimento do carcinoma cervical. São classificadas em:

#### *1) Epitélio branco*

É aquele epitélio não visualizado na colposcopia simples, mas que após embrocação com ácido acético se torna

branco. Este termo foi introduzido por Coppleson (apud BONILLA-MUSOLES, 1978). Seu substrato histopatológico é um epitélio anormal ou uma ligeira hiper ou paraceratose que impedem a captação do lugol.

## 2) *Leucoplasia*

Traduz-se por uma mancha branca em meio a um epitélio róseo. Apresenta limites nítidos e a vascularização não é visualizável devido à espessura do epitélio.

O potencial de malignidade da leucoplasia já foi suspeitado por Von FRANQUE (1927), que no princípio do século observou a evolução macroscópica de nove leucoplasias, concluindo que com o tempo todas elas se cancerizaram.

As grandes leucoplasias podem ser visualizadas sem o auxílio do colposcópio, mas, na maioria das vezes, necessitam do auxílio desse instrumento para poderem ser avaliadas. A superfície pode ser lisa, recebendo então a denominação de "leucoplasia plana". Quando a superfície é irregular, chama-se "leucoplasia verrucosa". Segundo HENDERSON (1969), esta última forma tem um potencial evolutivo maior para a malignidade.

A imagem atípica é a mais freqüente e seu baixo potencial para a malignidade se deve a sua origem: geralmente é consequência dos fatores irritativos do meio ambiente, o que faz com que muitas vezes sejam reversíveis.

O substrato histopatológico da leucoplasia é um defeito da maturação, que produz uma hiperkeratose ou uma parakeratose.

### 3) *Pontilhado*

Precisa da embrocação com ácido acético para ser visualizado. É uma imagem difícil de ser estudada. Apresenta-se como uma área avermelhada de limites nítidos, na qual se destaca um pontilhado roxo irregular. Geralmente esta área encontra-se abaixo do epitélio. Com o tempo há uma tendência à ceratinização, segundo MESTWERDT (1961), com o aparecimento de uma superfície elevada branca, mas com a característica do pontilhado roxo em meio dela. É uma imagem pouco freqüente e de elevado teor de malignidade.

### 4) *Mosaico*

O mosaico é uma lesão que, após aplicação de ácido acético, se apresenta como um conjunto de ladrilhos brancos, cada um deles correspondendo a uma digitação epitelial e contornado por um rebordo vermelho, segundo observação de CARTIER (1986).

O relevo mais pronunciado e a irregularidade do mosaico são características de uma proliferação maior e podem estar associados a um maior grau de malignidade.

### 5) *Vasos atípicos*

A microcirculação normal do colo uterino é caracterizada por finos vasos subepiteliais. Segundo estudos de SILLMAN (1980), os vasos atípicos representam novos vasos, possivelmente induzidos por um fator angiogênico tumoral (COPPLESON, 1978). Eles têm um significado biológico e clí-

nico que ainda não está bem esclarecido. Estes vasos atípicos estão associados qualitativamente ao câncer invasivo.

Cerca de três itens refletem a associação entre o carcinoma invasor e a atipia vascular:

- 1) a freqüência de vasos atípicos em pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical;
- 2) a freqüência de atipias vasculares em pacientes com câncer invasor;
- 3) a freqüência de câncer invasor em pacientes com vasos atípicos.

As características colposcópicas das atipias vasculares são a presença de vasos com uma distância intercapilar aumentada, uma irregularidade em seu calibre, acompanhadas por vasos bizarros.

### *Vantagens da Colposcopia*

As vantagens deste método seriam:

- 1) o exame é relativamente rápido e o diagnóstico é dado na hora;
- 2) é um método simples;
- 3) o exame pode ser feito pelo próprio ginecologista em seu local de trabalho;
- 4) permite detectar alterações mínimas do epitélio, tumores benignos e mostrou-se o método mais seguro no diagnóstico das displasias;



5) permite a realização de colpocitologias e de biópsias colpodirigidas;

6) pode ser aplicado várias vezes em uma mesma paciente.

Não deve ser esquecido, porém, que o diagnóstico de uma neoplasia intra-epitelial cervical é obtido sempre através dos estudos de histopatologia.

#### 4 DOS ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

O colo uterino normal tem formato cilíndrico ou cônico que apresenta variações tanto na forma quanto no volume. É a parte mais inferior do útero e consiste numa porção supravaginal que se encontra em cima do canal vaginal, e outra porção que tem procedência na vagina, conhecida como "portio vaginalis".

Distinguem-se duas partes que compõem o cérvix:

a) a **portio** ou **exocérvice**, que está em contato direto com a cavidade vaginal e é revestida por um epitélio plano pluriestratificado, semelhante ao da vagina, com a qual tem contigüidade através dos fôrnices e funco-de-saco;

b) o **canal cervical** ou **endocérvice**, revestido por epitélio cilíndrico mucíparo. Este canal é fusiforme e apla-

nado, tendo um diâmetro de 6 a 8 mm. A mucosa do endocérvice apresenta um pregueamento longitudinal conhecido como "árvore da vida". Estudos realizados por DANFORTH (1947) comprovam ser o colo uterino composto por:

- 1) fibras musculares lisas;
- 2) tecido conjuntivo:
  - fibras colágenas,
  - fibras reticulares,
  - fibras elásticas,
  - fibroblastos,
  - mastócitos,
  - tecido colágeno;
- 3) substância fundamental:
  - mucopolissacarídeos ácidos e neutros,
  - proteínas não colágenas,
  - água,
  - substâncias derivadas do plasma.

Rememorando, o epitélio pluriestratificado pavimentoso recobre o ectocérvice, enquanto o epitélio cilíndrico recobre o endocérvice. A transição entre os dois epitélios faz-se bruscamente, porém na maioria das mulheres adultas existe uma zona de transição conhecida como "metaplasia escamosa" ou também "terceira mucosa".

#### *Epitélio Escamoso Pluriestratificado*

O revestimento epitelial do ectocérvice é feito através de um epitélio do tipo pavimentoso pluriestratificado não ceratinizado, que é constituído por 10 a 15 camadas

de células que sofrem maturação da profundidade para a superfície, sem chegar a alcançar uma verdadeira cornificação. Esta mucosa, ao contrário da vaginal, tem menor espessura, reage menos aos estímulos hormonais e tem papilas conjuntivas reduzidas. Repousa sobre um tecido conjuntivo denso, com poucos elementos celulares.

DIERKS (1927) subdividiu este epitélio em cinco camadas:

1) *Camada basal ou germinativa*

É constituída por células cilíndricas com um grande núcleo oval ocupando quase toda a célula, impregnando-se intensamente pelos corantes. Elas apresentam quantidade escassa de citoplasma, mostram sinais de atividade celular, com nucléolos e ocasionalmente mitoses, de acordo com KOSS (1968). Repousam sobre uma membrana basal e são responsáveis pela reparação das camadas superiores, embora sejam raras as figuras de mitose. De acordo com SCHELLHAS (1969), através de estudos auto-radiográficos ficou evidenciado que as mitoses ocorrem na camada de células parabasais e não na basal.

2) *Camadas de células parabasais ou estrato espinhoso profundo*

É representada por células poliédricas, com um volume maior, e é chamada de zona escura pelo aspecto de suas células. Alguns autores como HACKEMANN (1968) consideram estas células como sendo da primeira camada.

### 3) *Camada intermediária*

É constituída por várias camadas de células, maiores que as anteriores, ovaladas ou ligeiramente achatadas. O citoplasma é mais abundante, apresentando vacuolização. Apresentam bordos escuros e contornos nítidos. Os núcleos são grandes em relação ao tamanho da célula, excêntricos; são redondos, às vezes ovalados, com tendência ao achatamento. O núcleo é menos ávido aos corantes devido a alterações na cromatina. Eles refletem a degeneração nuclear à medida que se afastam da camada basal.

### 4) *Camada superficial*

É constituída de células de maior tamanho, achatadas, com núcleos de menor tamanho e condensados, que se impregnam bem pelos corantes. O citoplasma é abundante, claro, brilhante, oticamente vazio. A zona mais profunda é mais escura devido às granulações citoplasmáticas. O contorno celular é bem nítido devido à impregnação pelos corantes. As células encontram-se justapostas como escamas. Na camada superficial elas alcançam o máximo em termos de diferenciação, formando a denominada camada descamante; com sua esfoliação há a liberação delas para a cavidade vaginal.

### *Epitélio Colunar Simples*

É o epitélio que faz o revestimento do canal cervical, projetando-se por toda a sua superfície irregular. É muito parecido morfológicamente com o epitélio colunar que



recobre o endométrio, mas difere dele do ponto de vista funcional.

O epitélio colunar é monoestratificado, de origem mulleriana, formado por células cilíndricas simples, em paliçada, secretoras de muco, algumas das quais são ciliadas. O citoplasma é abundante e basófilo, com uma vacuolização irregular, na opinião de NOVAK (1951), e o núcleo ovalado e intensamente cromófilo se encontra na parte basal da célula. Sob a camada de células cilíndricas aparecem, de trecho em trecho, as chamadas células de reserva, que apresentam um citoplasma escasso, são pequenas e achatadas. A partir destas células a mucosa se regenera através do fenômeno da metaplasia, tendo, portanto, importante papel na gênese das neoplasias intra-epiteliais cervicais, segundo CARTIER (1986).

O epitélio glandular, cujo relevo é bem irregular, reveste as papilas conjuntivas, principalmente na parte inferior do canal cervical e no exocérvice. No endocérvice a mucosa forma sulcos que são conhecidos como "árvore da vida". No fundo destes sulcos o epitélio colunar adentra no tecido conjuntivo através de inúmeras invaginações, formando as glândulas.

### *Zona de Transformação*

A junção escamo-colunar pode ser abrupta ou gradual, e a sua localização em relação ao orifício cervical externo varia de acordo com a idade, paridade, formato do colo e in-

fluências hormonais. Na junção escamo-colunar, o epitélio escamoso pode estar em oposição direta ao epitélio cilíndrico ou, como é mais freqüente, o epitélio metaplásico pode estar presente entre os dois epitélios. Esta área situada entre o epitélio escamoso original e o epitélio cilíndrico chama-se zona de transformação.

Quando o epitélio cilíndrico endocervical, após sofrer influências hormonais, ocupa o ectocérvice, suscita o aparecimento de um fenômeno chamado metaplasia escamosa, que consiste na substituição do epitélio cilíndrico pelo epitélio escamoso. **Esta mudança é observada desde o estágio fetal até a oitava década da vida. Isto representa a resposta aos hormônios e a exposição ao meio ácido vaginal, de acordo com SINGER (1976). Outras causas incluem trauma, processo inflamatório, irritação crônica decorrente da ação de agentes químicos e físicos e o coito.** As mudanças morfológicas atribuídas a metaplasia são divididas em:

- a) hiperplasia das células de reserva;
- b) metaplasia escamosa imatura;
- c) metaplasia escamosa madura.

Um espectro de todos estes estágios podem coexistir num mesmo cérvice.

A hiperplasia das células de reserva é caracterizada pela presença de uma só fileira de células cubóides que se situam entre as células endocervicais e a membrana basal. A proliferação das células de reserva resulta em duas a cinco camadas destas. Elas contêm um núcleo com cromatina granular

e ocasionais cromocentros. O citoplasma é escasso e vacuolado. As bordas celulares são pouco definidas, dando um aspecto de sincício. As células têm um núcleo de tamanho e formato uniforme e perderam a atividade mitótica.

A metaplasia escamosa imatura é caracterizada pela presença de múltiplas camadas de células que se assemelham às da camada parabasal do epitélio escamoso original. Elas contêm um citoplasma mais abundante que as células de reserva, os bordos celulares são mais definidos, o citoplasma pode ser vacuolado, as pontes intercelulares e o glicogênio usualmente estão ausentes.

A metaplasia escamosa madura é caracterizada pela presença de células distribuídas em camadas distintas, ou seja, camada basal, parabasal e intermediária. As células localizadas na superfície apresentam um citoplasma abundante, bordas celulares bem definidas e altos níveis de glicogênio. **A metaplasia escamosa madura completamente desenvolvida é indistinguível do epitélio escamoso original.** O único fator a denunciar a origem metaplásica do epitélio são glândulas presentes na profundidade epitelial.

Houve muita controvérsia a respeito da origem da metaplasia escamosa. MEYER (1910) propôs ser o epitélio colunar substituído pelo escamoso através deste último, que se encontrava nas adjacências. CARMICHAEL (1939) e JEAFFRESON (1941) introduziram o conceito de que as células basais subcolunares dariam origem às células colunares e escamosas. Vários autores, como HOWARD (1951), corroboraram esta hipótese. Estudos realizados por SCHURCH (1978) comprovaram a



transformação direta das células endocervicais em células metaplásticas escamosas.

A origem das células de reserva e da metaplasia escamosa a partir das células endocervicais é corroborada pelos achados de auto-radiografia e cultura de órgãos.

### *O Tecido Conjuntivo*

Entre as projeções do epitélio escamoso estão as alças capilares, que podem ser visualizadas através do colposcópio. O estroma cervical consiste de tecido fibroso. O músculo liso contribui com 10 a 15% do estroma. De acordo com FLUHMANN (1961), o tecido elástico é encontrado somente na parede dos vasos sanguíneos. As fibras nervosas e os vasos linfáticos acompanham os vasos sanguíneos.

### *A Metaplasia Escamosa Imatura Atípica*

A metaplasia escamosa do cérvix é uma resposta fisiológica ao meio ácido vaginal. Este epitélio é exposto e modificado por vários fatores. É importante notar que a resposta celular e as modificações morfológicas do epitélio metaplásico são diferentes daquelas da mucosa escamosa ectocervical. Isto fica patente principalmente na resposta epitelial ao PVH, cuja expressão requer diferenciação. Então uma metaplasia escamosa imatura, quando infectada pelo PVH, pode não demonstrar coilocitose. Uma hiperplasia reativa



neste epitélio imaturo produz uma metaplasia imatura atípica, a qual é distinta da neoplasia.

A metaplasia imatura atípica é encontrada em mulheres cuja média de idade é similar à média daquelas com condiloma cervical, ou seja, 27 anos. Elas são mais jovens que as mulheres portadoras de NIC II, ou seja, 32 anos; ou NIC III - 37 anos, segundo observações de CRUM (1983). Ocorre na zona de transformação ou nas glândulas endocervicais e coexiste em 34% com os condilomas; em 16% com as neoplasias epiteliais cervicais.

Histologicamente consiste em uma população celular cuja polaridade é preservada. A sua celularidade é maior que na metaplasia escamosa imatura. A monotonia celular é expressa através dos núcleos ovais ou redondos, os quais têm cromocentros proeminentes e pequenos nucléolos ocasionais. A atividade mitótica é pequena, usualmente confinados ao terço inferior do epitélio. Não há figuras anormais de mitose. Os núcleos, que estão presentes nas camadas superficiais, são maiores, ou há também multinucleação, mas apresentam um padrão de cromatina uniforme. A coilocitose é mínima ou ausente. Usando a técnica da imunoperoxidase, 16% das metaplasias escamosas imaturas atípicas expressam antígenos de capsídios do PVH.

A metaplasia escamosa imatura atípica pode ser distinguida da neoplasia epitelial cervical pela população celular uniforme, atipia mínima e atividade mitótica baixa. A neoplasia epitelial cervical é composta por uma população

mais heterogênea, a qual demonstra um maior grau de atipia nuclear e desorganização celular.

Comparando a metaplasia escamosa imatura atípica com a metaplasia escamosa imatura, a primeira apresenta uma maior celularidade e atipia nuclear com núcleos hipercromáticos, principalmente nas camadas mais superficiais do epitélio.

Apesar de a metaplasia escamosa imatura atípica poder representar uma forma de reação não específica a agentes patogênicos, a sua associação topográfica com o condiloma sugere que o PVH é uma de suas causas.

A sua presença em 16% das neoplasias intra-epiteliais cervicais também indica a necessidade de melhores estudos das lesões na busca de alterações mais sérias.

### *Neoplasia Intraepitelial Cervical*

O primeiro a reconhecer as neoplasias intra-epiteliais cervicais como precursoras do carcinoma cervical invasivo foi BRODERS (1932). O termo "discariose" foi usado por PAPANICOLAOU (1949) para caracterizar as mudanças nucleares encontradas nos tecidos carcinomatosos. PAPANICOLAOU (1949) mencionou o termo "displasia" para caracterizar atipias celulares, as quais seriam sugestivas mas não conclusivas de malignidade. REAGAN (1953) aplicou o termo "hiperplasia atípica" ou "displasia" para mudanças do epitélio cervical, que seriam similares mas geralmente menores que as encontradas no carcinoma "in situ". REAGAN (1978) estabele-

ceu a morfologia celular da displasia e do carcinoma através de análises detalhadas e medidas planimétricas. RICHART (1973), baseado em achados de análises de DNA, ploidia, cultura de tecidos e achados de clínica, propôs o termo "neoplasia intra-epitelial cervical" para designar tanto as displasias quanto o carcinoma "in situ".

A terminologia deverá refletir a morfologia, a severidade e o comportamento biológico da lesão. O termo neoplasia intra-epitelial cervical reflete o processo contínuo da doença. A classificação em displasia leve (NIC I), displasia moderada (NIC II) e displasia acentuada (NIC III) poderá fornecer um prognóstico a respeito da lesão.

Segundo estudos realizados por WIELENGA (1965), o mapeamento cuidadoso do epitélio circundante a ela nos fragmentos de biópsias cervicais, conizações ou peças de histerectomia confirmaram que as neoplasias epiteliais cervicais ocorrem na vizinhança da junção escamo-colunar, especialmente em relação à metaplasia escamosa e à hiperplasia das células de reserva. **Observações realizadas através da colposcopia também confirmaram a localização predominante das lesões pré-neoplásicas dentro da zona de transformação.** ABDUL-KARIM (1982), num estudo de 319 conizações usando a última glândula endocervical como a junção escamo-colunar original, observa que somente 3,1% das NICs foram localizadas no ectocérvice e 10% estavam completamente circundadas pelo epitélio endocervical. Os 87% das NICs estavam localizados na zona de transformação.



Num mapeamento topográfico envolvendo condiloma e as NICs, feito em peças de conização, 94% dos condilomas estavam confinados à zona de transformação. Somente 6% deles localizavam-se no ectocérvice. Entre as NICs, 2% estavam localizados inteiramente no ectocérvice, 8% eram distais à última glândula e os 90% remanescentes permaneciam na zona de transformação (SAITO, 1987). Este mesmo autor confirmou que as displasias de grau menor ocorrem mais distalmente que as lesões mais severas. Isto pode ser explicado através de vários fatores. Primeiramente, o grau de maturação numa dada NIC é fortemente influenciado pela topografia do epitélio afetado. Geralmente o epitélio localizado adjacente à junção escamo-colunar é mais maduro do que aquele localizado no canal cervical. Então a NIC cuja localização é mais distal tende a ser mais diferenciada. Segundo, a mucosa escamosa original, quando comparada com a metaplasia escamosa e o epitélio endocervical, apresenta um maior número de células intermediárias, pontes intercelulares e hemidesmossomos e pseudopodia nas células basais, de acordo com FERENCZY (1974) e TWIGGS (1981). Como resultado, o epitélio escamoso original é fisicamente mais estável que o epitélio metaplásico e que o epitélio endocervical. À medida que a neoplasia intra-epitelial cervical aumenta de tamanho, é mais fácil crescer em direção ao endocérvice que no sentido ectocervical.

As dimensões da NIC aumentam através da proliferação celular, que está correlacionada com o aumento da atividade mitótica e o grau de severidade das lesões.



Na opinião de REAGAN (1962), a displasia pode ser definida como uma reação a vários agentes carcinogênicos ou não. Após a exclusão das modificações associadas com inflamação, reparo, infecções específicas, um espectro de anormalidades intra-epiteliais permanece. De um lado encontram-se lesões mínimas que são difíceis de distinguir da hiperplasia reativa e dos processos infecciosos. No outro extremo são encontradas lesões com muitas características celulares de malignidade, ou todos os critérios referentes a ela, com exceção da invasão estromal.

O epitélio escamoso normal tem um padrão de crescimento ordenado, isto é, das células parabasais em direção à superfície. Durante a migração para as camadas superiores, as células mudam a sua orientação vertical para a horizontal; nisto há um acúmulo de organelas citoplasmáticas, especialmente as partículas de glicogênio e os tonofilamentos, uma diminuição da celularidade e do tamanho nuclear. As células da camada basal agem essencialmente como um fator estabilizante entre o epitélio e o estroma subjacente.

Na NIC todo o processo de maturação está alterado. A alteração fica evidenciada morfológicamente na celularidade, diferenciação, polaridade, anomalias nucleares e atividade mitótica.

Vem ser de muita valia a divisão do epitélio em três camadas, ou seja: terço inferior, terço médio e terço superior. A avaliação do tipo e da extensão da lesão em cada camada torna-se mais fácil. As anormalidades na celularidade, diferenciação, polaridade, forma e tamanho do núcleo e ati-

vidade mitótica variam consideravelmente, tanto em quantidade como em qualidade, de caso para caso. Devido à inexistência de um parâmetro simples que seja inteiramente satisfatório para a graduação das NICs, um método simples baseado na disposição das células imaturas em relação ao epitélio nos dá uma classificação prática, ou seja:

**displasia leve (NIC I)** – as células imaturas proliferam no terço inferior do epitélio. Os dois terços superiores mantêm a diferenciação e a polaridade horizontal, apesar de anomalias na polaridade poderem ocorrer nas camadas basais e parabasais de algumas displasias leves. Os núcleos, apesar de aumentados, são redondos ou ovais. As mitoses são raras e limitadas ao terço inferior, ocasionalmente algumas figuras aberrantes podem ocorrer. A coilocitose está presente em muitos casos;

**displasia moderada (NIC II)** – as células imaturas ocupam o terço inferior e o médio; estão presentes irregularidades no tamanho do núcleo, na forma nuclear, no padrão de cromatina, nas figuras de mitose. Na superfície as células anormais mantêm a maturação;

**displasia acentuada, carcinoma "in situ" (NIC III)** – a totalidade do epitélio demonstra imaturidade, orientação vertical e proliferação ativa. Em algumas lesões, os elementos celulares são pleomórficos e heterogêneos, enquanto outros parecem monótonos. As células individualmente apresentam inúmeras características de malignidade.

As displasias também são classificadas, de acordo com o tipo celular, em **ceratinizantes, não ceratinizantes e metaplásticas**. As NICs são classificadas, de acordo com o tamanho nuclear, em: **grandes células, pequenas células e células intermediárias**, segundo PATTEN (1978). Estas classificações fazem uma correlação com a topografia e a morfologia do carcinoma invasor.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas, de maneira prospectiva não concorrente, 2.261 fichas de protocolo de pacientes inscritas no Ambulatório de Pré-Natal do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Hospital de Clínicas. Estas pacientes, por ocasião de sua primeira consulta obstétrica, foram submetidas a colheita de material para esfregaços cervicovaginais, destinados a exame colposcópico e, quando necessário, a tomada de fragmentos do colo uterino, visualizada através do colposcópico, para posterior estudo histopatológico.

O diagnóstico citopatológico foi realizado através de análise criteriosa das alterações morfológicas nucleares e citoplasmáticas das células colhidas no ectocérvice, procurando sempre incluir nesse exame a junção escamo-colunar e o canal cervical. Os esfregaços foram dispostos em duas lâminas, fixados em solução de álcool a 95% e corados pela técnica de Papanicolaou, conforme a rotina do Departamento de Anatomia Patológica da UFPR.

Para a realização da segunda etapa propedêutica, isto é, a colposcopia, foi utilizado um colposcópico binocular com conjunto óptico, munidos de aumentos que variavam de 6X, 12X



e 40V e de um filtro verde, que facilita a apreciação das atipias vasculares.

Segundo recomenda SALGADO (1979), a bateria de soluções utilizadas na colposcopia alargada era composta de:

1) soro fisiológico a 0,9%, destinado à limpeza do colo uterino e das paredes vaginais, o que facilita o estudo detalhado de sua vascularização;

2) solução de ácido acético a 2%, que é vasoconstritor, coagula as proteínas e realça o contraste entre os diferentes epitélios;

3) solução iodo-iodurada de Schiller, que, aplicada na fase final do exame colposcópico, identifica as zonas iodo-negativas que denunciam uma diminuição da concentração do glicogênio celular, característica comum às células neoplásicas e às do epitélio cilíndrico glandular do endocérvice.

As imagens colposcópicas, registradas de maneira descritiva, foram classificadas neste estudo de acordo com a nomenclatura internacional instituída no II Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia, em Graz, na Áustria, em 1975.

As biópsias foram realizadas sob a mira colposcópica em regime ambulatorial, com a utilização da pinça saca-bocado de Faure, dispensando-se qualquer tipo de anestesia. Com finalidade hemostática, procedeu-se ao tamponamento vaginal cerrado, em todos os casos, mantendo-se a mecha de gaze por período de tempo variável entre 12 e 24 horas; na

ocorrência de sangramento abundante, a hemostasia era conseguida através da sutura com fio de categut.

Os fragmentos de colo uterino obtidos através de biópsias foram imersos numa solução de formol a 10%, incluídos na parafina, submetidos a cortes de 5 micra e estendidos sobre a lâmina, para ser processada a coloração através da hematoxilina-eosina, e então examinados de acordo com as normas estabelecidas pelo Departamento de Anatomia Patológica da UFPR.

Para o estudo da flora bacteriana vaginal, foi colhido com ajuda de uma espátula de Ayre conteúdo do fundo de saco vaginal, que foi estendido em uma lâmina juntamente com uma gota de solução fisiológica e/ou uma gota de hidróxido de potássio, levado para ser visualizado através de microscópio óptico comum.

A fim de permitir uma análise objetiva e precisa dos dados, foram organizadas 33 tabelas com distribuição de frequência. Das referidas distribuições, foram calculadas as médias aritméticas e os desvios padrões para as referidas idades. Foram também calculadas frequências percentuais. Para medir a significância da diferença entre as proporções utilizou-se o teste **Z**. Foram construídas 4 tabelas com disposição adequada dos dados para aplicação dos testes de sensibilidade/especificidade. Além disso, foram utilizados também 2 diagramas: de colunas simples, para representar a frequência dos agentes infecciosos na amostra estudada, e de setores, para representação da porcentagem de pacientes com colpocitologia anterior ou não.

Neste estudo foi considerada presença de PVH na col-  
pocitologia a evidência de coilocitose, disceratose, hiper-  
ceratose e paraceratose. Na histopatologia foi sugestiva de  
infecção viral a presença de acantose, hiperkeratose, disce-  
ratose, paraceratose e coilocitose.

#### IV - RESULTADOS

Os resultados da análise dos 2.261 casos foram distribuídos em 37 tabelas e 2 gráficos.

**Tabela 1** - Média de Idade - 2.261 pacientes.

	IDADE (anos)	FREQUÊNCIA	(%)
	19 ou (-)	525	23,21
	20-29	1.195	52,85
	30-39	495	21,89
	40-49	46	2,34
TOTAL		2.261	100,00
MÍNIMA-MÁXIMA	12-45 anos		
MÉDIA±DP	24±7 anos		

Na tabela 1 estão relacionados a frequência de pacientes e o grupo etário, em intervalos de classe de 10 anos. A gestante mais nova tinha 12 e a mais velha 45 anos. A média situou-se nos 24±7 anos; a maior concentração de gestantes, ou seja, 1.195 delas, situava-se no intervalo correspondente aos 20 a 29 anos.



**Tabela 2** - Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.

	IDADE	FREQUÊNCIA	(%)
	19 ou (-)	104	26,32
	20-29	201	50,88
	30-39	80	20,25
	40-49	10	2,53
TOTAL		395	100,00
MÍNIMA-MÁXIMA	12-45 anos		
MÉDIA±DP	24±7 anos		

Na tabela 2 pode-se observar a média da idade das pacientes com NIC, variantes I, II e III. A paciente mais nova tinha 12 anos e a mais idosa 45 anos, situando-se a média em 24±7 anos.

**Tabela 3** - Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical I (NIC I).

	IDADE (anos)	FREQUÊNCIA	(%)
	19 ou (-)	72	30,90
	20-29	111	47,63
	30-39	45	19,31
	40-49	5	2,14
TOTAL		233	100,00
MÍNIMA-MÁXIMA	13-45 anos		
MÉDIA±DP	23±8 anos		

Na tabela 3 temos a média de idade das mulheres portadoras de NIC I, que foi igual a 23±8 anos. A mulher mais nova tinha 13 e a mais velha 45 anos.

**Tabela 4** - Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical II (NIC II).

	IDADE (anos)	FREQUÊNCIA	(%)
	19 ou (-)	24	28,54
	20-29	39	46,42
	30-39	18	21,42
	40-49	3	3,57
TOTAL		84	100,00
MÍNIMA-MÁXIMA	15-43 anos		
MÉDIA±DP	24±8 anos		

Observa-se na tabela 4 a média etária das 84 pacientes com NIC II, que correspondeu a 24±8 anos. A gestante mais nova tinha 15 anos, enquanto a mais velha tinha 43 anos.

**Tabela 5** - Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical III (NIC III).

	IDADE (anos)	FREQUÊNCIA	(%)
	19 ou (-)	8	10,25
	20-29	51	65,38
	30-39	17	21,79
	40-49	2	2,56
TOTAL		78	100,00
MÍNIMA-MÁXIMA	14-45 anos		
MÉDIA±DP	26±6 anos		

Na tabela 5 encontra-se a média de idade das pacientes com NIC III - 26±6 anos -, tendo 14 anos a mais nova e 45 a mais velha.



**Tabela 6** - Média de idade das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical e papiloma vírus humano.

	<b>IDADE</b> (anos)	<b>FREQUÊNCIA</b>	<b>(%)</b>
	19 ou (-)	142	56,57
	20-29	55	21,91
	30-39	47	18,72
	40-49	7	2,78
TOTAL		251	100,00
MÍNIMA-MÁXIMA	13-43 anos		
MÉDIA±DP	23±8 anos		

Observa-se na tabela 6 a média etária das pacientes com os três graus de NIC e PVH - 23±8 anos, a mais jovem com 13 e a mais velha com 43 anos.

**Tabela 7** - Distribuição da média de idade nas pacientes portadoras de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) I, II e III e NIC mais papiloma vírus humano (PVH).

IDADE (anos)	NIC I		NIC II		NIC III		NIC+PVH	
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
19 ou (-)	72	30,40	24	28,57	8	10,25	103	41,03
20-29	111	47,63	39	46,42	51	65,38	88	35,05
30-39	45	19,31	18	21,42	17	21,79	53	21,11
40-49	5	2,14	3	3,57	2	2,56	7	2,78
TOTAL	233		84		78		251	
MÍNIMA-MÁXIMA	13-45 anos		15-43 anos		14-45 anos		13-43 anos	
MÉDIA±DP	23±8 anos		24±8 anos		26±6 anos		23±8 anos	

Na tabela 7 pode-se observar a distribuição da média de idade das pacientes portadoras de NIC I, II e III e NIC mais PVH.

**Tabela 8** - Distribuição quanto à raça - 2.261 pacientes.

RAÇA	FREQUÊNCIA	(%)
Branca	1.633	72,22
Negra	628	27,78
TOTAL	2.261	100,00

A tabela 8 expressa a distribuição das pacientes quanto à raça. Do total da amostra, 1.633 (72,22%) eram brancas, enquanto 628 (27,78%) eram negras.

**Tabela 9** - Distribuição quanto à raça - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

BIÓPSIA	RAÇA				TOTAL	
	Branca		Negra			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
NIC I	171	43,29	62	15,70	233	58,99
NIC II	59	14,94	25	6,33	84	21,27
NIC III	57	14,43	21	5,32	78	19,75
TOTAL	287	72,77	108	27,34	395	100,00

Os dados da tabela 9 apontam 395 portadores de NIC: 284 (72,66%) brancas e 108 (27,34%) negras.



**Tabela 10** - Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), em relação ao grupo total quanto à raça.

RAÇA	PACIENTES COM NIC	GRUPO TOTAL	(%)	Z	P
Branca	287	1.633	17,58	0,212	0,4161
Negra	108	628	17,20		

Aplicando o teste de diferença de proporções das mulheres com neoplasia em relação ao grupo total quanto à raça, não foi encontrada diferença significativa entre as proporções de pacientes brancas e negras com NIC em relação ao grupo total, fato descrito na tabela 10.

**Tabela 11** - Distribuição quanto à paridade - 2.261 pacientes.

PARIDADE	FREQUÊNCIA	(%)
Primigestas	642	28,39
Múltíparas	1.619	71,61
TOTAL	2.261	100,00

Na tabela 11 observa-se a distribuição das pacientes quanto à paridade: das 2.261 mulheres, 1.169 (71,61%) eram múltíparas e 642 (28,39%) eram primigestas.

**Tabela 12** - Distribuição quanto à paridade - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

BIÓPSIA	PARIDADE				TOTAL	
	Primigestas (f) (%)		Multíparas (f) (%)			
NIC I	73	18,48	160	40,51	233	58,99
NIC II	21	5,32	63	15,95	84	21,27
NIC III	18	4,56	60	15,19	78	19,75
TOTAL	112	28,35	283	71,65	395	100,00

Na tabela 12 tem-se a relação da paridade com a presença de NIC nas biópsias, em que, das 395 pacientes com NIC, 283 (71,65%) eram multíparas. Enquanto 112 (28,35%) eram primigestas.

**Tabela 13** - Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em relação ao grupo total quanto à paridade.

PARIDADE	PACIENTES COM NIC	GRUPO TOTAL	(%)	Z	P
Primigestas	112	642	17,45	1,512	0,0653
Multíparas	241	1.619	14,89		

Aplicando o teste para diferença de proporções das mulheres com NIC em relação ao grupo total quanto à paridade, conclui-se não ser significativa a diferença de proporções das gestantes com NIC primigestas e múltiparas, em relação ao grupo total, como se observa na tabela 13.



**Tabela 14** - Distribuição quanto ao tabagismo - 2.261 pacientes.

TABAGISTA	FREQUÊNCIA	(%)
Sim	1.057	46,75
Não	1.204	53,25
TOTAL	2.261	100,00

Na tabela 14 encontra-se a distribuição das gestantes quanto ao tabagismo: 1.057 (46,75%) tinham o hábito de fumar, contra 1.204 (53,25%) pacientes não fumantes.

**Tabela 15** - Distribuição quanto ao tabagismo - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

BIÓPSIA	TABAGISTA				TOTAL	
	Sim		Não			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
NIC I	175	44,30	58	14,68	233	58,99
NIC II	58	14,68	26	6,58	84	21,27
NIC III	62	15,70	16	4,05	78	19,75
TOTAL	295	74,68	100	25,32	395	100,00

Observa-se na tabela 15 a distribuição quanto ao tabagismo e à presença de NIC: das 395 mulheres com NIC, 295 (74,68%) eram tabagistas, enquanto 100 pacientes não tinham o hábito de fumar.

**Tabela 16** - Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em relação ao grupo total quanto ao tabagismo.

TABAGISTA	PACIENTES COM NIC	GRUPO TOTAL	(%)	Z	P
Sim	295	1.057	27,91	12,248	0,0001
Não	100	1.204	8,31		

Na tabela 16 nota-se ser significativa a diferença de proporções entre as fumantes e as não fumantes portadoras de NIC.

**Tabela 17** - Distribuição quanto ao início da vida sexual - 2.261 pacientes.

<b>INÍCIO</b> (idade)	<b>FREQUÊNCIA</b>	<b>(%)</b>
19 anos ou (-)	1.636	72,36
20-29 anos	615	27,20
30-39 anos	10	0,44
TOTAL	2.261	100,00

Na tabela 17 observa-se a distribuição das pacientes quanto ao início da vida sexual: 1.636 (72,36%) delas situavam-se no grupo cuja vida sexual teve início aos 19 anos ou menos, enquanto 615 (27,20%) tiveram sua primeira relação sexual entre os 20 e 29 anos e 10 mulheres, ou seja, 0,44%, relataram ter iniciado atividades sexuais entre 30 e 39 anos.



**Tabela 18** - Distribuição quanto ao início da vida sexual - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

BIÓPSIA	INÍCIO (idade)						TOTAL	
	19 anos ou (-)		20-29 anos		30-39 anos			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
NIC I	96	24,30	136	34,43	1	0,25	233	58,99
NIC II	34	8,61	50	12,66	-	-	84	21,27
NIC III	28	7,09	50	12,66	-	-	78	19,75
TOTAL	158	40,00	236	59,75	1	0,25	395	100,00

Na tabela 18 tem-se a distribuição das pacientes quanto à vida sexual e à presença de NIC: das 395 gestantes com NIC, 236 (59,75%) tiveram o seu primeiro coito entre 20 e 29 anos, enquanto 158 (40,00%) iniciaram a vida sexual com 19 anos ou menos. Apenas 1 mulher teve sua primeira relação sexual entre 30 e 39 anos.

**Tabela 20** - Distribuição quanto ao número de parceiros  
- 2.261 pacientes.

PARCEIROS	FREQUÊNCIA	(%)
1-3	2.090	92,44
4-6	164	7,25
7-9	7	0,31
TOTAL	2.261	100,00

Observa-se na tabela 20 a distribuição das pacientes quanto ao número de parceiros: 2.090 (92,44%) tiveram de 1 a 3 parceiros, enquanto 164 (7,25%) tiveram 4 a 6 parceiros, 7 gestantes, ou seja, 0,31%, tiveram 7 a 9 parceiros.

**Tabela 21** - Distribuição quanto ao número de parceiros - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

BIÓPSIAS	PARCEIROS						TOTAL	
	1-3		4-6		7-9			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
NIC I	185	46,84	48	12,15	-	-	233	58,99
NIC II	63	15,95	19	4,81	2	0,51	84	21,27
NIC III	50	12,66	28	7,09	-	-	78	19,75
TOTAL	298	75,44	95	24,05	2	0,51	395	100,00

Na tabela 21 observa-se a distribuição das pacientes quanto ao número de parceiros, relacionado com a presença de NIC, onde 298 (75,44%) gestantes com a referida neoplasia tiveram de 1 a 3 parceiros, 95 (24,05%) tiveram de 4 a 6 parceiros, enquanto 2 pacientes (0,51%) tiveram de 7 a 9 parceiros.

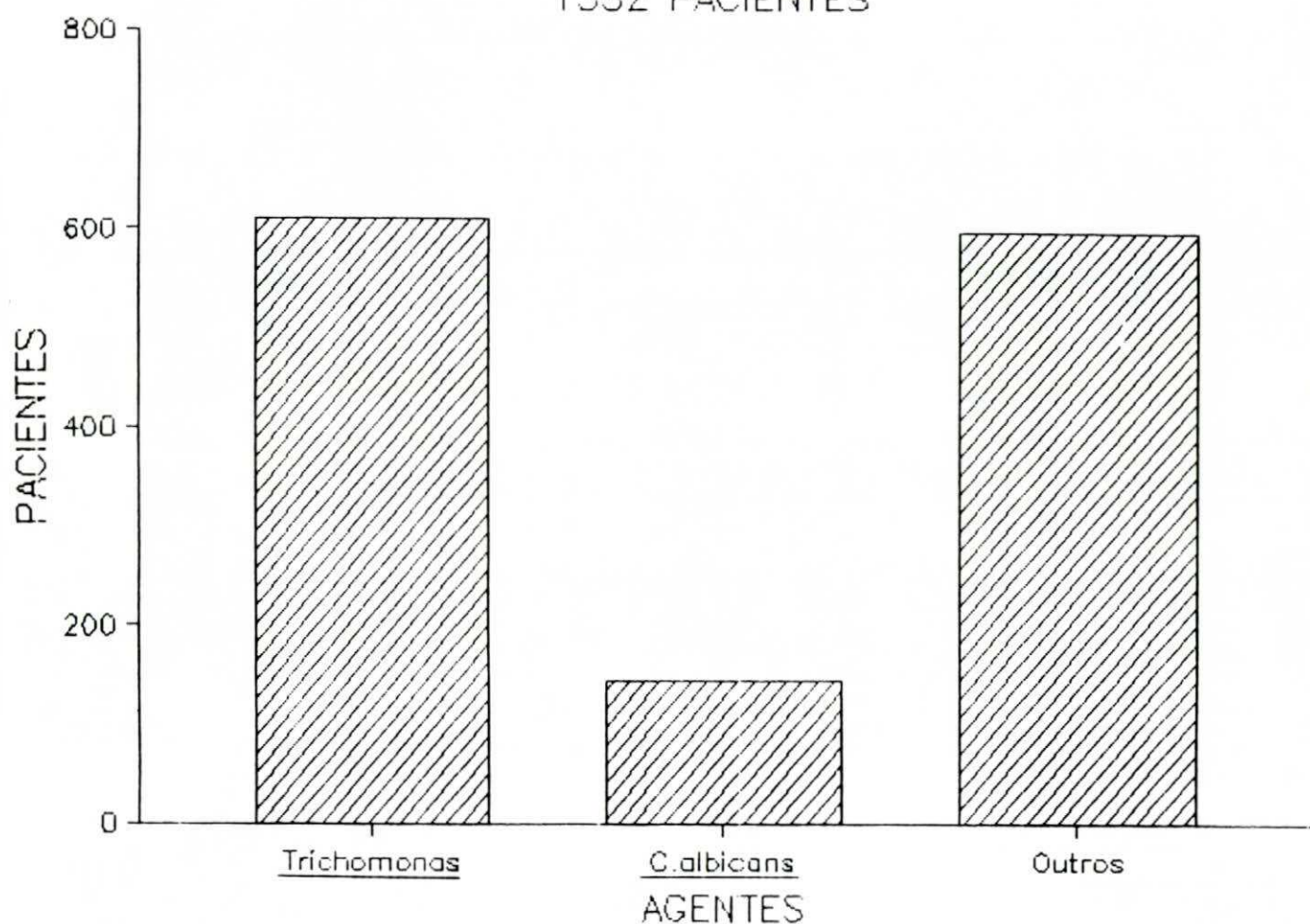
**Tabela 22** - Teste Z para diferença de proporções das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em relação ao grupo total quanto ao número de parceiros.

PARCEIROS	PACIENTES COM NIC	GRUPO TOTAL	(%)	Z	p
1-3	298	2.090	14,26	-14,19	0,0001
4-6	95	164	57,93		

Aplicando o teste Z para a diferença de proporções, verifica-se ser significativa entre as pacientes com NIC que tiveram de 1 a 3 e as que tiveram 4 a 6 parceiros, ficando a maior proporção para as mulheres com 4 a 6 parceiros, como se observa na tabela 22.



## DISTRIBUICAO DOS AGENTES INFECCIOSOS 1352 PACIENTES



No gráfico 1 nota-se uma concentração maior do **Trichomonas vaginalis**, nos exames bacterioscôpicos que mostraram a presença de infecção.

**Tabela 23** - Distribuição da localização do condiloma exofítico  
- 236 pacientes.

LOCALIZAÇÃO	FREQUÊNCIA	(%)
Colo	100	42,37
Vagina	49	20,76
Vulva	87	36,86
TOTAL	236	100,00

Na tabela 23 pode-se observar a distribuição da localização do condiloma exofítico em 236 pacientes, das quais 100 (42,37%) apresentaram a referida lesão no colo, 49 (20,76%) na vagina e 87 (36,86%) na vulva.

**Tabela 24** - Distribuição da presença do papiloma vírus humano (PVH), quanto à localização do condiloma exofítico e à presença de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) - 125 pacientes com biópsia.

BIÓPSIA	LOCALIZAÇÃO						TOTAL	
	Colo		Vagina		Vulva			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(3)	(%)
NIC I	20	16,00	6	4,80	13	10,40	39	31,20
NIC II	–	–	3	2,40	1	0,80	4	3,20
NIC III	8	6,40	5	4,00	5	4,00	18	14,40
TOTAL	65	52,00	25	20,00	35	28,00	125	100,00

Na tabela 24 verifica-se a distribuição da presença do PVH em peças de biópsia de pacientes com lesões condilomatosas ao exame clínico. Das 125 mulheres portadoras de condiloma exofítico, e que foram submetidas a biópsia por apresentarem achados colposcópicos relativos à zona de transformação atípica, 64 (51,20%) apresentaram o vírus e NIC concomitantemente, enquanto 61 (48,80%) apresentaram alterações compatíveis com as NICs, porém o vírus estava ausente. Do total de pacientes, 77 (61,60%) tinham NIC II, 21 (16,8%) apresentaram resultados compatíveis com NIC II, enquanto 27 (21,60%) tinham NIC III na histopatologia.

**Tabela 25** - Distribuição da presença do papiloma vírus humano (PVH) em pacientes com epitélio branco na colposcopia, submetidas a biópsia - 166 pacientes.

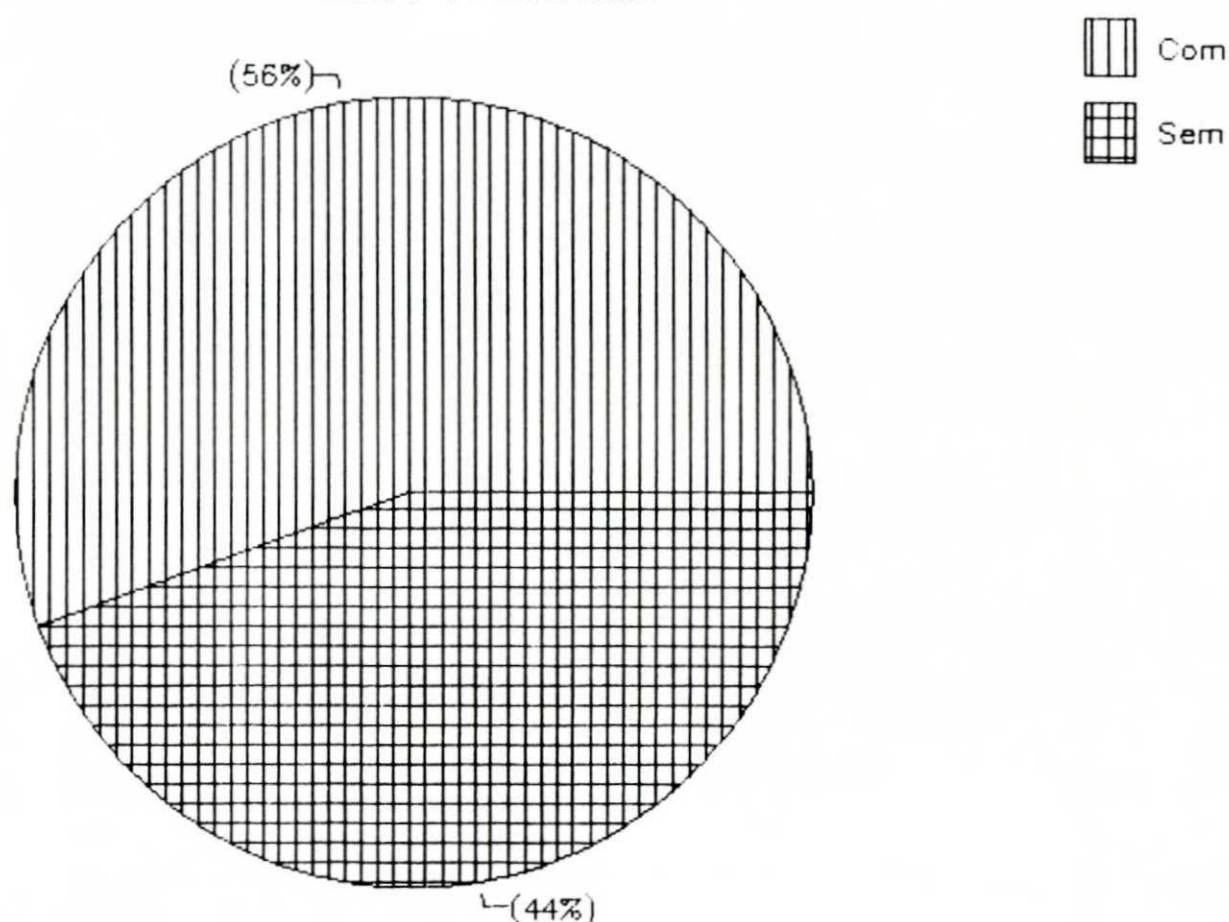
BIÓPSIA	FREQUÊNCIA	(%)
NIC I	76	45,78
NIC I <sup>+</sup>	41	24,70
NIC II	19	11,45
NIC II <sup>+</sup>	20	12,05
NIC III	5	3,01
NIC III <sup>+</sup>	5	3,01
TOTAL	166	100,00

É possível verificar na tabela 25 a distribuição da presença do PVH em pacientes com aspecto colposcópico de epitélio branco submetidas a biópsia. Num total de 166 pacientes, 41 (24,70%), 20 (11,45%) e 5 (3,01%) apresentaram o vírus nos estágios NIC I, NIC II e NIC III respectivamente.



# PACIENTES COM CITOLOGIA ANTERIOR

2261 PACIENTES



De um total de 2.261 pacientes examinadas, 44,00% nunca haviam feito uma colpocitologia anteriormente.

**Tabela 26** - Distribuição da presença de papiloma vírus humano (PVH), quanto aos achados da colpocitologia - 2.261 pacientes.

COLPOCITOLOGIA	PVH				TOTAL	
	Presença		Ausência			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
Normal	8	0,35	1.903	84,16	1.911	84,52
Alterada (NIC)	180	7,96	170	7,51	350	15,47
TOTAL	188	8,31	2.078	91,67	2.261	99,99

Verifica-se na tabela 26 a distribuição da presença do PVH quanto aos achados da colpocitologia. Das 2.261 pacientes observadas, 1.911 (84,52%) apresentaram colpocitologia normal, sendo que 1.903 (84,16%) eram normais e não tinham a presença do PVH, contra 8 (0,35%) cujos exames eram sugestivos de infecção viral. Dos 350 (15,47%) alterados, 180 (7,96%) eram sugestivos da presença do PVH, enquanto 170 (7,51%) não apresentavam o referido vírus.

**Tabela 27** - Distribuição da presença de papiloma vírus humano (PVH) em pacientes com exames de colpocitologia e biópsia que apresentaram neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) simultaneamente - 350 pacientes.

BIÓPSIA	COLPOCITOLOGIA												TOTAL	
	NIC I		NIC I <sup>+</sup>		NIC II		NIC II <sup>+</sup>		NIC III		NIC III <sup>+</sup>			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
NIC I	90	25,71	65	18,57	20	5,71	25	7,14	-	-	-	-	200	57,14
NIC II	-	-	26	7,42	12	3,42	31	8,85	-	-	5	1,42	74	21,14
NIC III	-	-	-	-	-	-	-	-	48	13,71	28	8,00	76	21,71
TOTAL	90	25,71	91	27,42	32	10,57	56	16,00	48	5,14	33	9,42	350	100,00

Na tabela 27 tem-se a distribuição da presença do PVH em pacientes com exames de colpocitologia e biópsia que apresentaram NIC. Das 350 mulheres portadoras de NIC na colpocitologia que foram submetidas a biópsia colpodirigida, 90 (25,71%) não apresentaram o vírus e 91 (27,42%) o apresentaram, quando a colpocitologia correspondia ao NIC I; no NIC II colpocitológico, 32 (10,57%) correspondiam à ausência do VPH na histopatologia, enquanto 56 (16,00%) apresentavam o vírus; no grupo correspondente ao NIC III da colpocitologia, 33 (9,42%) não tinham o PVH na biópsia contra 48 (5,14%) que o tinham presente.

**Tabela 28** - Teste Z para diferença de proporções na presença do papiloma vírus humano (HPV) em pacientes submetidas a biópsias para os exames de colposcopia e citologia.

BIÓPSIA	COLPOSCOPIA		COLPOCITOLOGIA		Z	p
	(f)	(%)	(f)	(%)		
Presença	66	39,76	180	51,43	-2,479	0,007
Total	166		350			

Observa-se na tabela 28 ser significativa a diferença de proporções entre os exames de colposcopia e de colpocitologia de pacientes submetidas a biópsia para verificação da presença do PVH.



**Tabela 29** - Distribuição do aspecto da colposcopia - 2.261 pacientes.

COLPOSCOPIA	FREQUÊNCIA	(%)
Normal	798	35,29
Miscelânea	1.063	47,01
Anormal	400	17,69
TOTAL	2.261	100,00

Na tabela 29 verifica-se a distribuição das pacientes quanto aos achados colposcópicos. Das 2.261 mulheres analisadas, 1.063 (47,01%) apresentaram aspecto colposcópico de miscelânea, 798 (35,29%) tinham achados correspondentes à normalidade, enquanto 400 (17,69) apresentaram zona de transformação atípica.

**Tabela 30** - Distribuição do aspecto da colposcopia em pacientes submetidas a biópsia - 596 pacientes.

BIÓPSIA	COLPOSCOPIA				TOTAL	
	Miscelânea		Anormal			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
Normal	196	32,88	5	0,83	201	33,72
NIC I	-	-	233	39,09	233	39,09
NIC II	-	-	84	14,09	84	14,09
NIC III	-	-	78	13,08	78	13,08
TOTAL	196	32,88	400	67,09	596	99,97

Observa-se na tabela 30 a distribuição dos aspectos colposcópicos em pacientes submetidas a biópsia. De um total de 596 mulheres biopsiadas, 400 tinham aspectos colposcópicos anormais. Na histopatologia 78 (13,08%) corresponderam a NIC III, 84 (14,09%) eram relativos a NIC II, 233 (39,09%) foram classificados como NIC I e 5 (0,83%) tiveram seus resultados normais. As 196 pacientes que estavam enquadradas no grupo miscelânea, isto é, 32,88%, apresentaram biópsias normais.

**Tabela 31** - Distribuição das pacientes com os diversos aspectos colposcôpicos pertencentes à zona de transformação atípica e a presença de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) na histopatologia.

COLPOSCOPIA	BIÓPSIA									
	Normal		NIC I		NIC II		NIC III		TOTAL	
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
Epitélio branco	5	1,25	176	44,00	52	13,00	12	3,00	245	61,25
Mosaico	-		55	13,75	25	6,25	16	4,00	96	24,00
Pontilhado	-		2	0,50	4	7,00	9	2,25	15	3,75
Leucoplasia (OGC)	-		-		3	0,75	39	9,75	42	10,50
Vaso atípico	-		-		-		2	0,50	2	0,50
TOTAL	5	1,25	233	58,25	84	21,00	78	19,50	400	100,00

A concentração maior foi do epitélio branco (61,25%), seguida do mosaico (24,00%). Observa-se a presença maior da leucoplasia (OGC), pontilhado e vasos atípicos nas lesões de maior malignidade.

**Tabela 32** - Distribuição da presença do papiloma vírus humano (PVH) em pacientes submetidas a biópsia - 395 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

BIÓPSIA	PVH				TOTAL	
	Presença		Ausência			
	(f)	(%)	(f)	(%)	(f)	(%)
NIC I	149	37,72	84	21,27	233	58,99
NIC II	55	13,92	29	7,34	84	21,96
NIC III	47	11,90	31	7,85	78	19,75
TOTAL	251	63,54	144	36,46	395	100,00

Na tabela 32 verifica-se a distribuição da presença do PVH nos resultados de biópsia e a presença dos três graus de NIC. Das 395 mulheres, 251 (63,54%) portavam o vírus, enquanto 144 (36,46%) revelaram ausência do mesmo na histopatologia. Observam-se 233 (58,99%) pacientes com NIC I, 84 (21,26%) com NIC II e 78 (19,75%) apresentando NIC III na biópsia.



**Tabela 33** - Teste Z para diferença de proporções da presença do papiloma vírus humano (PVH) em pacientes submetidas a biópsia - 395 pacientes.

PVH	FREQUÊNCIA	(%)	Z	p
Presença	251	63,54	5,593	0,0001
Ausência	144	36,46		
TOTAL	395			

Observa-se na tabela 33 ser significativa a diferença de proporções entre as pacientes com o PVH e as com ausência do mesmo nos resultados de biópsia.

**Tabela 34** - Teste de sensibilidade/especificidade, para a colposcopia em relação à histopatologia, demonstrando neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

		HISTOPATOLOGIA	
		(+)	(-)
COLPOSCOPIA	(+)	395 <b>A</b>	5 <b>B</b>
	(-)	0 <b>C</b>	196 <b>D</b>

$$\text{Sensibilidade} = \frac{a}{a + c} = \frac{395}{395} \times 100 = 100,00\%$$

$$\text{Especificidade} = \frac{d}{d + b} = \frac{196}{201} \times 100 = 97,51\%$$

$$\text{Falso-negativo} = \frac{c}{c + d} \times 100 = \frac{0}{196} = 0\%$$

$$\text{Falso-positivo} = \frac{b}{a + b} \times 100 = \frac{5}{400} \times 100 = 1,25\%$$

Observa-se na tabela 34 uma sensibilidade de 100,00% e especificidade de 97,51% da colposcopia em relação aos resultados da histopatologia, que demonstravam a presença de NIC, variáveis I, II e III.

A taxa de falso-positivo correspondeu a 1,25%, enquanto a de falso-negativo a 0,00%.

**Tabela 35** - Teste de sensibilidade/especificidade, para a colpocitologia em relação à histopatologia, demonstrando neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

		HISTOPATOLOGIA	
		(+)	(-)
COLPOCITOLOGIA	(+)	350 A	1 B
	(-)	45 C	200 D

$$\text{Sensibilidade} = \frac{a}{a + c} = \frac{350}{395} \times 100 = 88,60\%$$

$$\text{Especificidade} = \frac{200}{201} \times 100 = 99,50\%$$

$$\text{Falso positivo} = \frac{b}{b + a} \times 100 = \frac{1}{351} \times 100 = 0,28\%$$

$$\text{Falso negativo} = \frac{c}{c + d} \times 100 = \frac{45}{245} \times 100 = 18,36\%$$

Observa-se na tabela 35 uma sensibilidade de 88,50% e especificidade de 99,50% da colpocitologia em relação aos resultados histopatológicos, que demonstraram a presença de NIC nas variáveis I, III e III. A taxa de falso-positivo correspondeu a 0,28% e a de falso-negativo a 18,36%.

**TABELA 36** - Teste de sensibilidade/especificidade para a colposcopia em relação ao papiloma vírus humano (PVH) presente nos resultados de histopatologia.

		VÍRUS	
		(+)	(-)
COLPOSCOPIA	(+)	66 A	100 B
	(-)	C	D

$$PV = 166 + PV = \frac{66}{166} = 39,00\%$$

$$\text{Falso-positivo} = \frac{b}{a + b} \times 100 = \frac{100}{166} \times 100 = 60,24\%.$$

Na tabela 35, em uma relação entre os aspectos colposcópicos e a presença de vírus na biópsia, foi impossível aplicar o teste de sensibilidade/especificidade, por não haver dados referentes à colposcopia negativa para o vírus.

**Tabela 37** - Teste de sensibilidade/especificidade para a colpocitologia em relação ao papiloma vírus humano (PVH) na histopatologia.

		Vírus	
		(+)	(-)
COLPOCITOLOGIA	(+)	180 A	170 B
	(-)	8 C	1.903 D

$$\text{Sensibilidade} = \frac{a}{a + c} = \frac{180}{188} \times 100 = 95,74\%$$

$$\text{Especificidade} = \frac{d}{b + d} = \frac{1.903}{2.073} \times 100 = 91,79\%$$

$$\text{Falso-negativo} = \frac{c}{c + d} \times 100 = \frac{8}{1.911} \times 100 = 0,41\%$$

$$\text{Falso-positivo} = \frac{b}{a + b} \times 100 = \frac{170}{300} \times 100 = 56,66\%$$

Observa-se na tabela 37 uma sensibilidade de 95,74% e especificidade de 91,79% da colpocitologia, sugestiva da presença do PVH em relação à demonstração do vírus na histopatologia. A taxa de falso-negativo foi de 0,41% e a de falso-positivo de 56,66%.



## DISCUSSÃO

A associação entre câncer cervical uterino e gestação constitui-se num dos problemas mais angustiantes da prática médica. Felizmente a incidência das neoplasias malignas com caráter invasor é mais rara nas faixas etárias correspondentes ao período em que a gravidez é mais comum, **enquanto as formas precursoras são as mais frequentes** (Mc GOWAN, 1978).

Como é sabido, durante o período gestacional a mucosa glandular encontra-se, na maioria das vezes, no ectocérvice, deixando visualizar toda a junção escamo-colunar, tornando mais fácil o emprego tanto da colposcopia quanto da colpocitologia, pois a área correspondente à terceira mucosa é a que deve ser exaustivamente estudada porque é nela que as atipias epiteliais têm seu início (ABDUL-KARIM, 1982).

A maioria dos programas destinados à prevenção do carcinoma cervical uterino vem registrando um aumento progressivo das lesões precursoras dessa doença. Isso talvez se explique pela abrangência maior da rede básica de saúde, a qual oferece exames de colpocitologia inseridos nas consultas de ginecologia, triando, dessa maneira, os casos iniciais da doença.

A mulher brasileira, principalmente a pertencente às camadas mais pobres da população, é de difícil adesão ao

conceito de procurar o posto de saúde "apenas" para a coleta do esfregaço cervicovaginal anual. Assim, para obter melhor resultado faz-se mister delinear qual seja o grupo de risco para a enfermidade e aplicar diretamente todo o arsenal propedêutico disponível para o rastreamento das formas iniciais do câncer cervical uterino.

A média de idade das portadoras de NIC tem sido progressivamente mais baixa, desde a década de 70. Nesta amostra populacional, nas gestantes com o diagnóstico de NIC, variantes I, II e III, a média etária correspondeu a  $24\pm 7$  anos, sendo de  $23\pm 8$  para a NIC I, de  $24\pm 8$  para a NIC II e de  $26\pm 6$  anos para a NIC III, contrastando com os dados da literatura. Em 1979, SALVATORE relatou a idade média de  $33\pm 8$  anos para as pacientes com NIC I e II e  $36\pm 6$  anos para as portadoras de NIC III. A faixa etária mais baixa em nossa amostra se deve, possivelmente, ao emprego rotineiro, em nosso serviço de atendimento pré-natal, tanto da colposcopia quanto da colpocitologia oncótica, em todas as gestantes, surpreendendo então mais precocemente as atipias epiteliais malignas. O que se pode notar, também através da média de idade para cada NIC em particular, é o seu caráter evolutivo, fato também observado por ZEFERINO (1990).

Chama atenção o fato de as portadoras de NIC I, II e III associada com o PVH situarem-se numa faixa etária ainda mais baixa ( $23\pm 8$  anos), em relação às mulheres com NIC I, II e III que não portavam concomitantemente o vírus ( $24\pm 7$  anos), sugerindo a íntima participação do PVH na gênese do carcinoma cervical uterino (Mc NICOL, 1988).

Autores como DUNN et al. (1954) demonstraram estatisticamente, através de estudos comparativos com mulheres de raça branca, de condições sócio-econômicas semelhantes, ser a freqüência do carcinoma cervical maior entre as negras. Na amostragem do presente estudo a população de brancas foi mais representativa. Em relação com a presença de NIC, observou-se não haver diferença significativa entre as proporções de pacientes brancas e negras, o que pode ser explicado pelo fato de ser a **população atendida no Hospital de Clínicas proveniente das classes sócio-econômicas mais baixas**. Sabe-se que o câncer de colo é mais freqüentemente encontrado em mulheres de nível econômico baixo e, portanto, se deve às precárias condições de vida (AITKEN-SWANN, BAIRD, 1966). É muito provável que ele esteja relacionado com os **aspectos da sexualidade destes grupos da população, onde as relações sexuais são mais precoces, a promiscuidade é maior e o número de gestações mais elevado**.

Todos os estudos são unânimes em que quanto maior a paridade maior é o risco de câncer de colo. Na casuística desta pesquisa, entre as portadoras de NIC, a proporção foi de 14,89% das multíparas contra 17,45% de primigestas, não tendo sido portanto significativa a diferença de proporções das mulheres com NIC, fossem primigestas ou multíparas.

De acordo com BURKE (1977), a **metaplasia escamosa é mais freqüente no curso da primeira gestação**, principalmente no segundo trimestre; ora, o epitélio metaplásico é vulnerável às agressões pelos microrganismos, dentre os quais se salientam os vírus, que penetrando na célula imatura poderão



causar anomalias no interior do núcleo, dando início a uma neoplasia intra-epitelial cervical. Na amostragem deste trabalho, cerca de 59,79% das pacientes tinham a presença de agentes infecciosos no exame a fresco, com predominância do Trichomonas vaginalis. Segundo LA Vecchia (apud PASQUALETTE, 1988), as pacientes portadoras de tricomoníase teriam um risco maior para a presença das NICs, apesar de ser notória a relação da presença deste vírus com aspectos de sexualidade, como o número elevado de parceiros (PASQUALETTE, 1988). As infecções genitais agiriam como um cofator na gênese do câncer cervical, o que seria explicado pela vulnerabilidade do epitélio metaplásico aos agentes infecciosos; logo, onde o fenômeno da metaplasia for mais exuberante haverá um terreno mais propício para o aparecimento das atipias epiteliais.

Dentre as tabagistas, cerca de 27,9% delas portavam NIC, enquanto apenas 8,31% das que não faziam uso do tabaco apresentaram a doença em achados de biópsia, o que está em concordância com os estudos de CLARKE (1985), que demonstrou ser o fumo um importante fator na gênese do câncer; apesar desta afirmação, alguns autores, como STELLMAN (1980), não concordam, achando que esses trabalhos não controlaram adequadamente os efeitos das variáveis capazes de causar confusão, havendo, então, estimativa aumentada em relação ao tabagismo. Sendo de opinião de que o tabaco altera o sistema imunológico do hospedeiro tornando-o mais vulnerável às agressões do meio externo, RICHARDSON e LYON (1981) e CLARKE (1985) concluíram ser o fumo um fator genuíno para o apare-

cimento do câncer cervical; estes mesmos autores encontraram metabólitos da nicotina no muco cervical. Poderia o hábito de fumar atuar sinergicamente com as viroses, contribuindo para o aumento da incidência do **blastoma cervical** (GREENBERG, 1985).

No ano de 1976 SALVATORE publicou resultado de uma pesquisa em que, em 108 casos de carcinoma "in situ", 75,0% deles eram apresentados por mulheres que tiveram iniciação sexual abaixo dos 20 anos. Na amostra aqui analisada observou-se que, dentre 395 pacientes com NIC, 236 delas, ou seja, 59,75%, tiveram sua primeira relação sexual entre 20 e 29 anos e 40,00% com 19 anos ou menos. Na cidade de Ribeirão Preto, ALVES (1984) observou que 40% dos casos de pacientes com NIC correspondiam a jovens que iniciaram suas atividades sexuais entre 15 e 17 anos. A atividade sexual precoce é considerada um dos principais fatores na epidemiologia do câncer do colo uterino. SOUEN, em 1978, enfatizou que as **histonas presentes na cabeça dos espermatozóides adentrariam o núcleo da célula do epitélio cervical e poderiam alterar o genoma celular e conseqüentemente a sua atividade mitótica.** No caso de uma população de gestantes, se somariam a este fator as modificações grávidicas do epitélio de revestimento cervical, o qual tem uma permeabilidade maior aos **agentes cancerígenos** (SINGER, 1976). O fenômeno da metaplasia escamosa é muito mais intenso na adolescência, quando o epitélio metaplásico é mais favorável à ação de agentes mutagênicos. Evidentemente quanto mais precocemente ocorrer o primeiro



coito, maior será o tempo de exposição aos fatores indutores do câncer; logo o risco relativo da doença também será maior.

Na presente amostra observou-se uma predominância significativa das mulheres portadoras de NIC que relataram ter mais de 4 parceiros sexuais. Os dados apontam 57,93% de pacientes com NIC que tiveram 4 a 6 parceiros, contra 14,26% com 1 a 3 parceiros, concordantes com os estudos de FUJIMOTO (1985), que demonstrou serem as pacientes com múltiplos parceiros mais freqüentes no grupo-câncer, comparadas à população geral. Provavelmente uma multiplicidade de parceiros aumentaria a exposição do cérvix a agentes cancerígenos, possivelmente ligados às doenças sexualmente transmissíveis; o colo uterino infectado desenvolveria uma cervicite, que suscitaria o fenômeno da metaplasia escamosa, para a sua reparação; em consequência disto, formar-se-ia um campo perfeito para a ação de carcinógenos, pois a metaplasia é formada, em sua fase inicial, por células imaturas, pouco diferenciadas, permeáveis a uma série de agentes agressores, como, por exemplo, o PVH que, adentrando a célula, produziria alterações no seu genoma, alterando sua replicação, que passaria a ocorrer de forma desordenada dando origem às NICs. Em 1985, GUIJON demonstrou que mulheres portadoras de NIC tiveram em comum maior número de parceiros sexuais, maior zona de transformação, alta prevalência de PVH e maior alteração da flora bacteriana vaginal, sugerindo que poderia haver um sinergismo entre alterações da flora e vírus atuando na zona de transformação. Este fator é relevante para o presente

trabalho, no qual as pacientes encontravam-se no período gestacional, ou seja, **o colo uterino nessa fase está mais embebido, mais vascularizado e, portanto, mais friável** e com isso mais propenso à atuação de agentes infecciosos que poderão ser transmitidos através do coito. Na casuística aqui apresentada, 59,79% das pacientes apresentaram agentes infecciosos nos exames bacterioscópicos.

As 2.261 pacientes desta amostra foram submetidas a exame colposcópico, cujos resultados eram normais em 35,29% dos casos, 47,91 apresentaram achados classificados de **miscelânea** e 17,69% tinham zona de transformação atípica, dados concordantes com os de SALVATORE (1983).

As mulheres com o colo colposcopicamente referente à classe **miscelânea**, 3,61% foram submetidas a biópsia porque seus exames colpocitológicos apresentaram resultados compatíveis com NIC I e II; o resultado histopatológico foi compatível com cervicite crônica.

Das mulheres com aspecto colposcópico correspondente a ZTA, isto é, 17,69% da população total, foram biopsiadas, constatando-se que 95,18% apresentavam NIC, variantes I, II e III e 1,20% tiveram seus resultados normais, **demonstrando o alto grau de precisão da colposcopia.**

O aspecto colposcópico mais comum em meio à ZTA foi o **epitélio branco**, concordante com os achados referidos por BERTINI e CAMANO (1990).

De acordo com EPPERSON (1951), durante a gestação as células basais se alteram morfológicamente, simulando NIC I em 19% dos casos e regridem espontaneamente entre 12 a 14

semanas após o parto. NESBITT e HELLMAN (1952) concluíram pela necessidade de tais casos serem também controlados no pós-parto, pois estas lesões podem evoluir para a neoplasia intra-epitelial graus II e III. Na gravidez há uma alteração no crescimento epitelial, sendo muito comuns as **distrofias**, que se traduzem colposcopicamente por um epitélio esbranquiçado após a aplicação do ácido acético a 2%, e com isto podem ser facilmente confundidas com os aspectos referentes à ZTA (CARTIER, 1986), sendo a causa, muitas vezes, de biópsias desnecessárias.

A participação da infecção causada pelo PVH na gênese das neoplasias epiteliais cervicais já está bem estabelecida (PRATILI, 1986; WAGNER, 1984 e SINGER, 1985). Observa-se na casuística aqui apresentada que, dentre as lesões condilomatosas exofíticas, 42,37% localizavam-se no colo, 20,76% nas paredes vaginais e 36,86% na vulva. ROY et al. (1981) relataram ser raro o condiloma exofítico cervical; em sua casuística os autores encontraram a referida lesão em 20% dos casos e uma incidência mais elevada na região vulvar. **Já no presente trabalho julgou-se ter encontrado uma grande frequência no colo, devido à prática sistemática da colposcopia em todas as pacientes, fazendo com que mesmo pequenas lesões possam ser visualizadas.** Dentre as mulheres portadoras de lesões virais exofíticas, ou seja, 236 pacientes, 125 (52,96%) tinham ZTA no cêvice e por isso foram biopsiadas; no resultado observou-se que 51,20% das pacientes apresentavam PVH na histopatologia, contra 48,80% cujas biópsias não mostravam o vírus, **porém todas elas eram portadoras de**



NICs, o que sugere serem as lesões exofíticas verdadeiras "sentinelas" no tocante à presença de alterações epiteliais graves, principalmente em colo uterino e vagina. De acordo com REID (1987) e CAMPION (1986), a condilomatose é uma infecção universal que acomete todo o trato genital inferior.

Dependendo do tipo do PVH envolvido, pode-se ter lesões exofíticas ou as formas subclínicas, estas somente visualizadas através de exame colposcópico. Na opinião de CAMPION (1986), o tipo do vírus que tem predileção pelo colo uterino é o PVH 16, que sabidamente está ligado às transformações neoplásicas do cérvix. Apesar de todas as 125 pacientes terem apresentado alterações no colo uterino, nota-se que a presença do vírus detectado através da biópsia foi maior nas pacientes que portavam a forma exofítica cervical, fazendo pensar na importância do pleomorfismo das lesões.

REID, em 1984, após vários estudos, concluiu ser o aspecto macroscópico a única diferença entre o condiloma exofítico e a infecção subclínica pelo PVH; as duas variantes exibem os mesmos padrões histológicos, são ambas formas infectantes e as duas lesões têm potencial para transformação neoplásica.

De acordo com REID (1985), é possível diagnosticar as lesões causadas pelo PVH colposcopicamente. Este mesmo autor definiu como suspeitas as lesões caracterizadas por uma coloração branco-acinzentada, com o contorno bem delineado e os padrões vasculares pronunciados, que se confunde muitas vezes com o mosaico e o pontilhado encontrados em lesões

mais graves. Adotando no presente trabalho os padrões propostos pelo referido autor, verificou-se que, dentre 166 pacientes cujos aspectos colposcópicos eram compatíveis com a presença do vírus e que foram submetidas a biópsia colpodi-rígida, 39,16% tinham o vírus presente juntamente com a NIC, enquanto 60,24% não apresentaram o vírus na histopatologia. **Isso leva a crer ser o colo gravídico de difícil interpretação colposcópica em relação ao PVH**, pois devido às alterações produzidas pelos hormônios, é comum a presença das distrofias, que são fatores de confusão para o diagnóstico colposcópico das lesões virais subclínicas. Como se sabe, os critérios propostos por REID em 1985 foram baseados em observações realizadas **em colos de mulheres fora do período gestacional**.

Os primeiros a descreverem as alterações presentes nas células de mulheres portadoras de lesões condilomatosas foram KOSS em 1957 e PAPANICOLAOU em 1960. Segundo autores como MEISELS e FORTIN (1976) e PUROLA e SAVIA (1977), **as alterações citológicas correspondentes a infecção pelo PVH podem estar presentes nos esfregaços antes de qualquer manifestação clínica ou colposcópica**. Observações feitas pelos mesmos autores dão conta de ser a **colpocitologia um método fidedigno para o diagnóstico da presença do PVH**.

Nesta amostra de pacientes verificou-se cerca de 1.911 colpocitologias negativas, isto é, 84,52% da população estudada, enquanto 350 esfregaços eram compatíveis com NICs, 180 destes (7,96%) foram sugestivos de infecção pelo PVH, contra 170 (7,51%) em que não foram observadas alterações



virais. Este fato corresponde aos relatos de MITCHELL et al. (1986), em Melbourne, **onde encontraram uma incidência maior de NIC em mulheres jovens com colpocitologias anteriores sugestivas de infecção pelo PVH.** As mulheres do presente estudo também apresentaram uma frequência de associação da infecção viral com a NIC I. Segundo PUROLA (1977), é fácil a confusão entre a NIC do grau I e as atipias celulares virais, analisadas na colpocitologia, o que explicaria, no entender deste autor, o porquê de muitas alterações correspondentes a NIC I regridirem espontaneamente.

Com base nos achados colposcópicos e nos estudos colpocitológicos, foram realizadas biópsias quando necessárias, ou seja, quando a colposcopia referia ZTA, ou o resultado da colpocitologia demonstrava a presença de NICs; **deu-se ênfase neste trabalho aos aspectos anormais da colposcopia, donde se obteve uma taxa de 0,00% de resultados falso-negativos em relação à confirmação das NICs pela histopatologia.** Ao todo, 596 pacientes tiveram fragmentos do colo uterino retirados para estudo histopatológico; 395 deles foram diagnosticados como NIC I, II e III, **sendo 233 (58,99%) referentes a NIC I, 84 (21,26%) como NIC II e 78 (19,75%) relativos a NIC III.** A presença do PVH foi diagnosticada em **63,54%** dos fragmentos de biópsia que referiam alterações epiteliais compatíveis com NIC, o que nos leva ao encontro das observações feitas por PFISTER (1987).

**A incidência de NIC III nesta amostra populacional foi alta,** principalmente se comparada com relatos de trabalhos originários de países pertencentes ao Primeiro Mundo

(CUYLER, 1951; CARTIER, 1979; GUSBERG, 1970 e MARSH e FITZGERALD, 1956). Explicam-se os achados desta pesquisa pelo fato de a amostra **ser formada de pacientes oriundas de classes sociais menos favorecidas, portanto com baixo padrão de vida**; deve-se considerar que a população estudada era composta por mulheres que se encontravam no ciclo grávido-puerperal e, de acordo com SILLMAN e SEDLIS (1987), a gestação deprime a imunidade celular que seria responsável pelo aumento de suscetibilidade às infecções virais (PVA) e fúngicas (Candida albicans). O Hospital de Clínicas é um centro de referência e muitas pacientes portadoras de NICs são encaminhadas de diversos postos da rede básica de saúde para o referido hospital.

Quanto ao uso da colposcopia como método diagnóstico das NICs, ficou provado neste estudo que esse exame tem sensibilidade de 100,00%, isto é, toda vez que a paciente apresentou a doença o teste foi positivo; um teste sensível raramente deixa de encontrar a doença. **A colposcopia é o teste de escolha quando não se pode correr o risco de não diagnosticar uma doença**; um teste sensível é mais útil para o profissional de saúde quando o seu resultado é negativo. O exame colposcópico foi específico em 97,51%, isto é, a colposcopia raramente cometerá o erro de mostrar que pessoas saudáveis são portadoras de NIC. O percentual de falso-negativo correspondeu a 0,00%, enquanto a taxa de falso-positivo ficou em 1,25%.

A colposcopia mostrou sensibilidade em 88,06% e especificidade em 99,05%, isto é, **um teste altamente específico**

como o é a colpocitologia **raramente será positivo na ausência de doença**, isto quer dizer que ele dará poucos falso-positivos (FLETCHER, 1989). A taxa de falso-negativo foi 18,36%, achado este concordante com STAFIL (1983), e de falso-positivo foi de 0,28%. Para diagnosticar o PVH, a colposcopia teve um valor preditivo positivo de 39%; **isto se traduz pela probabilidade de que a doença esteja presente quando o resultado do teste for positivo** (FESCINA, 1988). A colpocitologia foi sensível em 95,62% e específica em 91,57%; os resultados falso-negativos corresponderam a 0,41%, enquanto os falso-positivos foram de 58,34%, demonstrando com isto ser **um método fidedigno para o diagnóstico da infecção pelo PVH**, sendo concorde com os trabalhos de SYRJANEN (1984), fazendo-se a ressalva de que, como os falso-positivos são elevados, terá de ser feita uma observação mais acurada da paciente, talvez com o auxílio do colposcópio, para confirmar o diagnóstico citológico, já que não se dispõe em nosso meio de métodos mais fidedignos como a hibridização e a reação em cadeia da polimerase.

Os dois métodos mostraram-se vantajosos na propedêutica do carcinoma cervical uterino, mas para obter um resultado ainda mais fidedigno há **que concordar com a opinião de NAVRATIL, que, em 1956, postulou serem os dois métodos complementos um do outro**. A colposcopia mostrou mais uma vantagem no que diz respeito à escolha da área a ser biopsiada, isto é, aquela correspondente a maior atipia, **aumentando com isto a precisão diagnóstica**, e reduzindo drasticamente o número de fragmentos retirados do colo uterino, beneficiando



diretamente a gestante, que devido ao aumento da vascularização tem um sangramento maior por ocasião da biópsia.

Das 596 biópsias realizadas, houve duas intercorrências devido a sangramento abundante; as respectivas pacientes tiveram a hemorragia sustada após sutura da superfície biopsiada com fio de catagute.

Como se observou, é importante a presença do PVH nas lesões neoplásicas do colo uterino, mas como em nosso meio não se dispõe de métodos mais sofisticados para o seu diagnóstico, torna-se imperioso o uso exaustivo dos meios propedêuticos de que dispomos, ou seja, da colposcopia e da colpocitologia, principalmente quando atuamos em meio à população considerada de risco para o desenvolvimento do carcinoma uterino.

Na amostra estudada, 44,00% do total das pacientes nunca haviam feito uma colpocitologia anteriormente. Foi portanto na consulta de pré-natal que essas mulheres tiveram a sua primeira oportunidade de serem submetidas à propedêutica para o câncer do colo do útero, o que leva à afirmação de que o período gestacional é esplêndido para o estudo por menorizado do cérvix, com amparo nos procedimentos semióticos especializados.



## CONCLUSÃO

Após a exposição dos dados, conclui-se que:

1. O fator racial não teve significância quanto à presença de NIC.

2. Não foi significativa a diferença de proporções entre as primigestas e as multíparas quanto às NICs.

3. O tabagismo é um importante fator na epidemiologia do carcinoma cervical uterino.

4.1. Quanto à vida sexual, observou-se ser mais relevante a promiscuidade, isto é, maior número de parceiros e maior chance de ter a doença.

4.2. O início precoce da vida sexual não foi relevante na amostra estudada.

5. Na casuística deste estudo o condiloma exofítico teve sua maior localização no cérvix uterino, seguido pela vulva.

6. Todas as pacientes portadoras de lesões exofíticas no trato genital inferior tinham zona de transformação atípica na colposcopia; as biópsias de tais aspectos colposcópicos foram positivas para o vírus em 51,20%.

7. Nas pacientes com aspectos colposcópicos já descritos como sendo sugestivos da presença do PVH, 39,16% tinham biópsias referindo evidência do vírus. Todas as mulheres enquadradas neste grupo restrito apresentavam NIC na histopatologia.

8. A presença da infecção viral foi notória dentre as colpocitologias que tinham alterações compatíveis com NIC.

9. Dentre as gestantes submetidas a biópsia, 63,54% tinham alterações compatíveis com o PVH.

10. A incidência de NIC III na população estudada foi relevante, considerando-se os dados da literatura.

11. Como métodos propedêuticos para o diagnóstico das NICs, tanto a colposcopia quanto a colpocitologia mostraram-se altamente sensíveis e específicas.

Após estas conclusões que o levantamento dos dados permitiu, parece evidente o perfil da paciente de risco: aquela mulher que se encontra na faixa etária dos 20 aos 29 anos, promíscua, tabagista, apresentando lesões condilamatosas exofíticas, ou colpocitologias com atipias collocitóticas. Chega-se à conclusão de que os programas de prevenção do câncer deveriam ser mais abrangentes, incluindo todas as camadas da população. É imperioso que os métodos propedêuticos sejam empregados exhaustivamente no pré-natal, fazendo

parte de sua rotina, pois é de supor que nas camadas mais baixas da população a gravidez se constitua numa das poucas ocasiões em que "a mulher procura o sistema de saúde espontaneamente".

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUL-KARIM, F.W.; FU, Y.S.; REAGAN, J.W. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. **Obstet. Gynecol.**, v. 60, p. 210, 1982.
- ABQU-DAOUD, K.T. Epidemiology of carcinoma of the cervix uteri in Lebanese christians and moslens. **Cancer**, v. 20, p. 1706, 1967.
- ACHENBACH, R.R.; JOHNSTONE, E. et al. The validity of vaginal smear diagnosis in carcinoma in situ of the cervix : a report of 60 cases. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 61, p. 385, 1951.
- AHLGREN, M. et al. Conization as treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. **Obstet. Gynecol.**, Hagerstown Md, v. 46, n. 2, p. 135, Aug. 1975.
- AITKEN-SWANN, J.; BAIRD, D. Cancer of the uterine cervix in Abderdenshire : epidemiological aspects. **Brit. J. Cancer**, v. 60, p. 624, 1966.
- ALMEIDA, J.D.; HOWATSON, A.F.; WILLIAMS, M.G. Electron microscope study of human warts : sites of virus production and nature of the inclusion bodies. **J. Invest. Dermatol.**, v. 38, p. 337, 1962.
- ALVES, O.; BITHETTI, S.; BARUFFI, I. Aspectos epidemiológicos do câncer do colo uterino. **J. Bras. Ginecol.**, v. 94, p. 397, 1984.
- ANDERSON, S.G.; LINTON, E.B. The diagnostic accuracy of cervical biopsy and cervical conization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 99, n. 1, p. 113, Sept. 1967.
- ANDERSON, M.C.; HARTLEY, R.B. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 55, n. 5, p. 546, May 1980.
- BALAGHERO, L. **El carcinoma in situ del cuello uterino.** Barcelona : Espax, 1971. 125 p.
- BARUFFI, I. Lesões precursoras do câncer genital. In: HALBE, H.W. **Tratado de ginecologia.** São Paulo : Roca, 1987. v. 2, bl. 12, cap. 105, p. 1386.
- BARUFFI, I.; FREITAS, M.M.S. de. Displasias e fases pré-clínicas do carcinoma do colo uterino. **Rev. Med. HCFMRP-USP e CARL**, v. 17, p. 81, 1984.



- BENEDET, J.L. et al. Colposcopy, conization, and hysterectomy practices : a current perspective. **Obstet. Gynecol.**, v. 60, p. 539, 1982.
- BERAL, V.; BOOT, M. Predictions of cervical cancer incidence and mortality in England and Wales. **Lancet**, London, v. 1, n. 8471/8483, p. 495, Jan./Mar. 1986.
- BERTINI, A.M.; CAMANO, L. Contribuição à saúde da mulher através da detecção das lesões precursoras do carcinoma do cérvix uterino na puerperalidade. São Paulo : 1990. p. 152.
- BONILLA-MUSOLES, F. El cuello uterino y sus enfermedades. Barcelona : Editorial JIMS, 1978. 124 p.
- BRODERS, A.C. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. **JAMA**, v. 99, p. 1670, 1932.
- BUNNEY, M.H. Viral warts : their biology and treatment. New York : Oxford University Press, 1982.
- BURKE, L.; MATHEWS, B. Colposcopy in clinical practice. Philadelphia : F.A. Davis, 1977. p. 44.
- CAMPION, M.J.; MC CANCE, D.J.; CUZICK, J. et al. Progressive potential of mild cervical atypia : prospective cytological and virological study. **Lancet**, London, v. 237, n. 2, p. 8501, Aug. 1986.
- CAMPION, M.J.; SINGER, A. Vulvar intraepithelial neoplasia : a clinical review. **Genitourin. Med.**, v. 63, p. 147, 1987.
- CARMICHAEL, J.A.; CLARICE, D.H.; MOHER, D. et al. Cervical carcinoma in women aged 34 and younger. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 154, n. 2, p. 264, Feb. 1986.
- CARTIER, R. Role de la colposcopie dans le diagnostic et le traitement des dysplasies et des carcinomas intra-épithéliaux du col utérin. **Bull. Cancer** (Paris), v. 66, p. 447, 1979.
- \_\_\_\_\_. Colposcopia prática. 2. ed. São Paulo : Roca, 1986. p. 108.
- CARVALHO, G. Citologia do trato genital feminino. São Paulo : Manole, 1976. 18 p.
- CASSIDY, L.J.; CHUDLEIGH, A.; KENNEDY, J.H.; MACNAB, J.C.M. Human papillomavirus in paired normal and abnormal cervical biopsy : implications for treatment. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, London, v. 95, n. 0, p. 1092-1095, Nov. 1988.
- CHUANG, T.; PERRY, H.O.; KURLAND, L.T. et al. Condyloma acuminatum in Rochester, Minnesota. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 120, n. 4, p. 120, Apr. 1984.
- CIUFFO, G. Innesso positivo con filtrado di verrucae volgare. **Giorn. Ital. Mal. Venereol.**, v. 48, p. 12, 1907.

- CLARKE, A.E.; HATCHER, J.; MCKEOWN-EYSEN, G.E.; LICKRISH, G.M. Cervical dysplasia : association with sexual behaviour, smoking and oral contraceptive use? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 151, n. 5, p. 612, Mar. 1985.
- COGGIN, J.R.; zur HAUSEN, H. Workshop on papillomaviruses and cancer. **Cancer**, Baltimore, v. 39, n. 2, p. 545, Feb. 1979.
- COMAN, D.R. Decreased mutual adhesiveness : a property of cells from squamous cell carcinomas. **Cancer Res.**, v. 4, p. 625, 1944.
- COPPLESON, M. Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in female lower genital tract. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 14, n. 2, p. 471-493, Jun. 1987.
- COPPLESON, M.; PIXLEY, E.; REID, B. **Colposcopy**. 3. ed. Springfield : Thomas, 1978. 117 p.
- CRUM, C.P.; EGAWA, K.; FU, Y.S. Atypical immature metaplasia (AIM) : a subset of human papillomavirus infection of the cervix. **Cancer**, Philadelphia, v. 51, n. 12, p. 2214, June 1983.
- CUYLER, W.K. Genital cytology in obstetric and gynecologic patients : four years study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 62, p. 262, 1951.
- DANFORTH, D.N. The fibrous nature of the human cervix and its relation to the isthmus segment in gravid and nongravid uteri. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 53, p. 541, 1947.
- DE VILLIERS, E.M.; WAGNER, D.; SCHNEIDER, A. et al. Human papillomavirus infection in women with and without cytologic signs of neoplasia. **Lancet**, London, v. 2, n. 8549, p. 703, July-Aug. 1987.
- DIERKS, K. Der normale menstruelle Zyklus der Vaginalschleimhaut. **Arch. Gynak.**, v. 130, p. 46, 1927.
- DRESCHER, C.W. et al. Contribution of endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. **Obstet. Gynecol.**, v. 62, p. 343, 1983.
- DUNN, J.E.; MARTIN, P.L. Morphogenesis of cervical cancer : findings of San Diego County cytology registry. **Cancer**, v. 20, p. 1899, 1967.
- EPPERSON, J.W.W.; HELLMAN, L.M.; GALVIN, G.A.; BUSBY, T. The morphological changes in the cervix during pregnancy intraepithelial carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 61, n. 1, p. 50-61, Jan. 1951.
- EVANS, A.S.; MONAGHAN, J.M. Spontaneous resolution of cervical warty dysplasia : the relevance of clinical and nuclear DNA features : a prospective study. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, London, v. 92, n. 2, p. 165, Feb. 1985.



- FAVRE, M.; BREITBURD, F.; CROISSANT, O. et al. Structural polypeptides of rabbit, bovine and human papillomaviruses. *J. Virol*, v. 15, n. 5, p. 1239, May 1975.
- FERENCZY, A.; RICHART, R.M. **Female reproductive system** : dynamics of scan and transmission electron microscopy. New York : John Wiley & Sons, 1974. p. 71-75.
- FERENCZY, A.; MITAO, M.; NAGAI, N. et al. Latent papillomavirus and recurring warts. *N. Engl. J. Med.*, Massachusetts, v. 313, n. 13, p. 784, July/Sept. 1985.
- FESCINA, R.; SIMINI, F.; BELITIZKY, R. Avaliação dos procedimentos diagnósticos : aspectos metodológicos. In: FOSTER, T. de A. **Saúde materno-infantil. Salud perinatal.** Montevideo : CLAP, 1988. p. 29.
- FETHERSTON, W.C. False-negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clin. Obstet. & Gynecol.*, Philadelphia, v. 26, n. 4, p. 929, Dec. 1983.
- FLECHER, R.; FLETCHER, S.; WAGNER, E. **Epidemiologia clínica** : as bases científicas da conduta médica. Porto Alegre : Artes Médicas, 1982. p. 74-77.
- FRANQUE, O. Von. Leukoplakie und präcanceröse Veränderung des Plattenepithels. *Zbl. Gynak.*, v. 51, p. 898, 1927.
- FUJIMOTO, I.; NEMOTO, H.; FUKUDA, K. et al. Epidemiologic study of carcinoma in situ of the cervix. *J. Reprod. Med.*, Chicago, v. 30, n. 7, p. 535, July 1985.
- GUIJON, F.B.; PARASKEVAS, M.; BRUNHAN, R. The association of sexually transmitted diseases with cervical intraepithelial neoplasia : a case control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, St. Louis, v. 151, n. 2, p. 185, Jan. 1985.
- GUSBERG, S.B.; FRICK, H. **Gynecologic cancer.** Baltimore : The Williams & Wilkins, 1970. p. 321-333.
- GRUSSENDORF, E.I.; zur HAUSEN, H. Localization of viral DNA-replication in sections of human warts by nucleic acid hybridization with complementary RNA of human papillomavirus type 1. *Arch. Dermatol. Res.*, v. 264, p. 55, 1962.
- HACKEMANN, M. et al. The ultrastructure of normal squamous epithelium of the human cervix uteri. *J. ultrastruc. Res.*, v. 22, p. 443, Mar. 1968.
- HENDERSON, P.; BUCK, C.E. Cervical leukoplakia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 82, p. 887, 1961.
- HOLLYOCK, V.E.; CHANEN, W. The use of colposcope in the selection of patients for cervical cone biopsy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 114, p. 185, 1972.
- JENKINS, D.J.; TAY, S.K.; CAMPION, M.J. Histological and immunocytochemical study of cervical intraepithelial neoplasia associated with HPV 6 and HPV 16 infections. *J. Clin. Pathol.*, London, v. 39, n. 11, p. 1177, Nov. 1986.

- JENSON, A.B.; KURMAN, R.J.; LANCASTER, W.D. Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. **obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 14, p. 397, 1987.
- JOHNSON, L.D. The role of the obstetrician in the prevention of cervical cancer. **N. Engl. J. M.**, v. 262, p. 1297, 1960.
- JOHNSON, L.D.; EASTERDAY, C.L.; GORE, H. The histogenesis of carcinoma in situ of the uterine cervix : a preliminary report of the origin of carcinoma in situ in subcylindrical cell anaplasia. **Cancer**, v. 17, p. 231, Feb. 1964.
- JONES, E.G.; McDONALD, I.; BRESLOW, L. A study of epidemiologic factors in carcinoma of the uterine cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 76, p. 1, 1958.
- KAPLAN, A.L.; KAUFMAN, R.H. Diagnosis and management of dysplasia and carcinoma in situ of the cervix in pregnancy. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 10, p. 871, 1967.
- KAZMIER, L. **Estatística aplicada à economia e administração.** São Paulo : McGraw-Hill do Brasil, 1982. p. 179-182.
- KIMMESLTIEL, P.; BOS, J.F. et al. Community survey for uterine cancer. **obstet. Gynecol.**, v. 11, p. 688, 1958.
- KOSS, L.G. **Diagnostic cytology and its histopathologic basis.** [s.l.] : J.B. Lippincott, 1968.
- KOSS, L.G.; DURFEE, G.R. Unusual patterns of squamous epithelium of uterine cervix : cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 63, p. 1235, 1956.
- KREIDER, J.W.; HOWETT, M.K.; WOLFE, S.A. et al. Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. **Nature**, v. 317, p. 639, 1985.
- KURMAN, R.J.; SCHIFFMAN, M.H.; LANCASTER, W.D. et al. Human papillomavirus 18 in cervical cancer : a possible factor in rapid progression. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 159, n. 2, p. 293, Aug. 1988.
- LANCASTER, W.D.; JENSON, A.B. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasias : speculations for the future. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 14, p. 601, 1987.
- LIMBURG, H. Comparison between cytology and colposcopy in the diagnosis of early cervical carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 75, p. 1298, 1958.
- LORINCZ, A.; TEMPLE, G.; PATTERSON, J.A. et al. Correlation of cellular atypia and HPV DNA sequences in exfoliated cells of the uterine cervix. **Obstet. Gynecol.**, v. 68, n. 4, p. 508, Oct. 1986.



- MAISEL, F.J. et al. Papanicolaou smear, biopsy and conization of cervix : an evaluation of their reability in the diagnosis of cervical cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 86, p. 931, 1963.
- MARSH, M.; FITZGERALD, P.J. Carcinoma in situ of the human uterine cervix in pregnancy. **Cancer**, v. 9, p. 1195, 1956.
- McGOWAN, L. Cancer in pregnancy. In: \_\_\_\_\_. **Gynecologic oncology**. New York : Appleton-Century-Crofts, 1978. p. 382.
- Mc NUTT, N.S.; WEINSTEIN, R.S. Carcinoma of the cervix : deficiency of nexus intercellular junctions. **Science**, v. 165, p. 597, 1969.
- MEISELS, A.; FORTIN, R. condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. **Act. Cytol.**, v. 20, n. 6, p. 505-509, Nov. 1976.
- MEISELS, A.; MORIN, C.; CASAS-CORDERO, M. Human papillomavirus infection of the uterine cervix. **International Journal of Gynaecological Pathology**, v. 1, p. 75, 1982.
- MESTWERDT, G.; WESPI, H.J. **Atlas der Kolposkopie**. 3. Aufl. Stuttgart : Ed. Fisher, 1961.
- MOORE, D.B.; TAYLOR, H.C. The pregnancy problem. In: GRAY, L.A. **Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri**. Springfield : C.C. Thomas, 1964. cap. 17, p. 786.
- NAVRATIL, E. Colposcopy. In: GRAY, L.A. **Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri**. Springfield : C.C. Thomas, 1964. cap. 10, p. 228.
- NESBITT, R.L. Jr.; HELLMAN. The histopathology and cytology on the cervix in pregnancy. **Surg. Gynec. Obstet.**, v. 94, p. 10, 1952.
- NOVAK, E.R.; GALVIN, G.A. Mistakes in interpretations of intraepithelial carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 62, p. 1079, 1951.
- ORIEL, J.D. Natural history of genital warts. **Br. J. Vener. Dis.**, v. 47, p. 1, Feb. 1971.
- PAPANICOLAOU, G.N. A survey of actualities and potentialities of exfoliative cytology in cancer diagnosis. **Ann. Int. Med.**, v. 31, p. 661, 1949.
- PAPANICOLAOU, G.N.; TRAUT, H.F. **Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear**. New York : The Commonwealth Fund, 1943.
- PASQUALETTE, H.A. **Câncer epidermóide cervicouterino : um problema médico ou social?** Rio de Janeiro, 1988. p. 78-79. Tese (Mestrado) - Instituto de Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

- PASSOS, M.L.; FONSECA, C.G. Papilomavirose e carcinogênese. **Ci. Med.**, Niterói, v. 8, n. 1, p. 65-66, jan. 1989.
- PATTEN, S.F. **Diagnostic cytology of the uterine cervix.** Baltimore : Williams & Wilkins, 1978. p. 87-91.
- PAAVONEN, J.; STEVENS, C.; WOLNER-HANSEN, P. et al. Colposcopic manifestations of cervical and vaginal infections. **Obstet. Gynecol. Sur.**, Baltimore, v. 43, n. 7, p. 373-380, Jan. 1988.
- PEIXOTO, Sérgio. **Pré-natal.** São Paulo : Manole, 1978. p. 579-583.
- PFISTER, H. Biology and biochemistry of papillomaviruses. **Rev. Phys. Bioch. Pharm.**, Berlin, v. 99, p. 113-167, 1984.
- PRATILI, M.A.; LEDOUSSAL, V.; HARVEY, P. et al. Recherche de papilloma virus humains dans des cellules epitheliales du col uterin : frequence des types 16 et 18. Résultats preliminaires d'une étude clinique, cytologique et virologique. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, v. 15, n. 1, p. 45, 1986.
- PUROLA, E.; SAVIA, E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. **Acta Cytol.**, Baltimore, v. 21, n. 1, p. 26-31, Jan. 1977.
- REAGAN, J.W.; SEIDEMANN, I.L.; SARACUSA, Y. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix. **Cancer**, v. 6, p. 224, 1953.
- REAGAN, J.W.; PATTEN, F. Dysplasia : a basic reaction to injury in the uterine cervix. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 97, p. 662, 1961.
- REID, R. Papillomavirus and cervical neoplasia : modern implications and future prospects. **Colpo. Gynecol. Laser Surg.**, v. 1, p. 3, 1984.
- \_\_\_\_\_. Superficial laser vulvectomy. I. The efficacy of extended superficial ablation for refractory and very extensive condylomas. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 151, n. 8, p. 1047, Apr. 1985.
- \_\_\_\_\_. Human papillomaviral infection : the key to rational triage or cervical neoplasia. **Obstet. Clin. North Am.**, Philadelphia Pa, v. 14, n. 2, p. 407, Jn. 1987.
- \_\_\_\_\_. Preinvasive neoplasia of the vagina and vulva. In: BEREK, J.; HACKER, N. (eds.). **Practical gynecologic oncology.** Baltimore : Williams & Wilkins, 1989. p. 195.
- REID, R.; LAVERTY, C.R.; COPPLESON, M. et al. Noncondylomatous cervical wart virus infection. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 55, n. 4, p. 476, Apr. 1980.
- REID, R.; STANHOPE, C.R.; HERSCHMAN, U.M. et al. Genital warts and cervical cancer : evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. **Cancer**, Philadelphia, v. 50, n. 2, p. 377, July 1982.



- REID, R.; STANHOPE, C.R.; HERSCHMAN, B.R. et al. Genital warts and cervical cancer. IV. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 149, n. 8, p. 815-823, Aug. 1984.
- REID, R.; SCALZI, P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high grade cervical intraepithelial neoplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 153, n. 6, p. 611-618, Nov. 1985.
- REID, R.; GEENBERG, M.; LORINCZ, A. et al. How common is human papillomavirus infection? In: NINETEENTH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGISTS (1988, Miami).
- RICHARDSON, A.C.; LYON, J.B. The effect of condom use on squamous cell cervical intraepithelial neoplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 140, n. 8, p. 909, Aug. 1981.
- RICHART, R.M. Evaluation of the true false negative rate in cytology. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 89, p. 723, July 1964.
- \_\_\_\_\_. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 10, p. 748, 1967.
- \_\_\_\_\_. Cervical intraepithelial neoplasia : a review. In: SOMMERS, S.C. (ed.). **Pathology annual**. Norwalk Conn. : Appleton-Century-Crofts, 1973. p. 301.
- \_\_\_\_\_. Screening techniques for cervical neoplasia. **Clin. Obstet. Gynecol.**, Hagerstown Md, v. 22, n. 3, p. 701, Sept. 1979.
- RICHART, R.M.; BARRON, B.A. A follow-up study of patients with cervical neoplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 105, n. 1, p. 386, Oct. 1969.
- ROUS, P.; BEARD, J.W. The progression to carcinoma of virus induced rabbit papilloma (Shope). **J. Exp. Med.**, v. 79, p. 511, 1944.
- ROY, M.; MEISELS, A. et al. Vaginal condylomata : a human papillomavirus infection. **Clin. Obstet. Gynecol.**, Hagerstown Md, v. 24, n. 2, p. 461, 1981.
- RUNGE, H.; SEITZ, H. Gestationsvorgänge und carcinoma colli uteri. **Geburtsh. Frauenheilk.**, v. 15, p. 531, 1970.
- SAITO, K.; SAITO, A.; FU, Y.S. Topographic study of cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. **Cancer**, Philadelphia, v. 59, n. 2, p. 2064, June 1987.
- SALVATORE, C.A. Neovaginoplastia : aspectos colposcôpicos, copolcitológicos, histopatológicos e bacteriológicos. **Gin. Obstet. Bras.**, v. 7, p. 365, 1984.
- \_\_\_\_\_. Epidemiologia do câncer ginecológico e mamário. **Gin. Bras.**, v. 8, p. 217, 1986.

- SASSON, I.M.; HALEY, N.J.; HOFFMAN, D. et al. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix : smoke constituents in cervical mucus. **N. Engl. J. Med.**, London, v. 312, n. 5, p. 315, Jan. 1985.
- SCHELLHAS, H.F. et al. Cell renewed in the human cervix uteri : a radioautographic study DNA, RNA and protein synthesis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 104, p. 617, July 1969.
- SCHMITZ, H.E. et al. The value of routine cytologic smears in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 79, p. 910, 1960.
- SCHWARZ, E.H.; FREESE, U.K.; GISSMAN, L. Structure and transcription of HPV sequence in cervical carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 126, n. 1, p. 110-114, Sept. 1976.
- SILLMAN, F.; BOYCE, J.; FRUCHTER, R. The significance of atypical vessels and neovascularization in cervical neoplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 139, n. 3, p. 154-159, Jan. 1981.
- SILLMAN, F.H.; SEDLIS, A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 14, n. 2, p. 537, June 1987.
- SIMÕES, P.M. et al. Estudo comparativo entre colposcopia, citopatologia e histologia em 291 pacientes conizados. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 6, p. 217, 1984.
- SINGER, A.; REID, B.; COPPLESON, M. A hypothesis : the role of a high-risk male in the etiology of cervical carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 126, n. 1, p. 110-114, Sept. 1976.
- SINGER, A.; WILTERS, J.; WALDER, P. et al. Comparison of prevalence of human papillomavirus antigen in biopsies from women with cervical intraepithelial neoplasia. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 38, n. 8, p. 855, Aug. 1985.
- SMITH, F.R. Nationality and carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 41, p. 424, 1941.
- SOARES, V.M. Mortalidade por câncer de mama e colo uterino no Estado do Paraná, no período de 1980-1987. Florianópolis, 1991. Tese (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Enfermagem - Universidade Federal do Paraná.
- SOUEN, J.S. et al. Carcinoma do colo do útero e gravidez : experiência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 5, p. 167, set. 1985.
- SOUEN, J.; SALVATORE, C.A. Pré-câncer em ginecologia. São Paulo : Ed. Manole, 1981.



- STAFL, A. Diagnosis and treatment of intraepithelial cervical neoplasia. **Foreword. Clin. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, v. 26, n. 4, p. 925, Dec. 1983.
- STOLER, M.H.; BROKER, T.R. In situ hibridization detection of human papillomavirus DNA and messenger RNA in genital condylomas and a cervical carcinoma. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v. 17, n. 12, p. 1250, Dec. 1986.
- SURAN, R.R.; MEISTER, P.C. Papilloma of the cervix uteri in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 55, p. 342, 1948.
- SYRJANEN, K.J.; HEINOMEN, U.M.; KAURANIEMI, T. Cytologic evidence of the association of condylomatous with dysplastic and neoplastic changes in the uterini cervix. **Ac. Cytol.**, v. 25, p. 17, 1981.
- SYRJANEN, K.; MANTYJARVI, R.; VAYRYNEN, M. Chlamydial cervicitis in women followed-up for human papillomavirus lesions of the uterine cervix. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, Umea, v. 64, n. 6, p. 467, 1985.
- SYVERTON, J.T. The pathogenesis of the rabbit papilloma-to-carcinoma sequence. **Ann. NY Acad. Sci.**, New York, v. 54, n. 0, p. 1126, Jan. 1952.
- TERREIRO, V. Câncer do colo uterino : conceito, importância, incidência e fatores de risco. In: HALB, H.W. **Tratado de ginecologia**. São Paulo : Roca, 1987. v. 2, p. 14-96-1504.
- TERRIS, M.; WILSON, F.; SMITH, H. et al. The relationship of coitus to carcinoma of the cervix. **Am. J. Publ. Health**, v. 57, p. 840, May 1967.
- TWIGGS, L.B.; CLARK, B.A.; OKAGAKI, T. Basal cell pseudopodia in cervical intraepithelial neoplasia : progressive reduction of number with severity : a morphometric quantification. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 139, n. 6, p. 640, Mar. 1981.
- VILLA, L.L.; LOPES, A. Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. **Int. J. Cancer**, v. 37, n. 6, p. 853, June 1986.
- WAGNER, D.; IKENBERG, H.; BOEHM, N.; GISSMANN, L. Identification of human papillomavirus in cervical swabs by desoxyribonucleic acid in situ hibridization. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 64, n. 6, p. 767, Dec. 1984.
- WHITE, A.J. et al. Management of cervical neoplasia with colposcopy. **J. Reprod. Med.**, Chicago, v. 16, n. 6, p. 315, June 1976.
- WIELENGA, G.; OLD, J.W.; Von HAAM, E. Squamous carcinoma in situ of the uterine cervix. II. Topography and clinical correlations. **Cancer**, Philadelphia, v. 18, p. 1612, 1965.
- WILLIAMSON, H.O.; HESTER, L. et al. Clinical significance of cervical dyskariosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 88, p. 1029, Apr. 1964.

- WYNDER, E.L.; CORNFELD, J.; SCHROFF, D.; DORAISWAMI, K.R.  
A study of environmental factors in carcinoma of the  
cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 68, p. 1016, 1954.
- ZEFERINO, L. C.; NISIDA, A.C.; PINOTTI, J.A. Epidemiologia  
da neoplasia intraepitelial cervical. **Rev. Gin. Obstet.**,  
São Paulo, v. 1, n. 1, p. 22-33, jan. 1990.
- zur HAUSEN, H. Condylomata acuminata and human genital  
cancer. **Cancer Res.**, Baltimore Md, v. 36, n. 2, p. 794,  
Feb. 1976.
- \_\_\_\_\_. Human papillomaviruses and their possible role in  
squamous cell carcinomas. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**,  
v. 78, p. 1, 1977.

ANEXO

NOME: \_\_\_\_\_

COR \_\_\_\_\_

REG. PRONT. ! ! ! ! ! ! ! ! ! !  
.....REG. PAT. CERV. ! ! ! ! ! !  
.....

IDADE: \_\_\_\_\_ ESTADO CIVIL: \_\_\_\_\_ INICIO V.S.: \_\_\_\_\_

N-PARCEIROS: \_\_\_\_\_ PARIDADE=G \_\_\_\_\_ P= \_\_\_\_\_ C= \_\_\_\_\_ P.DOMICILIAR= \_\_\_\_\_

ABORTOS= ESPONT. \_\_\_\_\_

PROVOCADOS: \_\_\_\_\_

TABAGISMO: !SIM! ! ! !NAO! !  
.....!0-10! ! !11-20! ! !22 OU MAIS! !  
.....DOENÇAS AUTO-IMUNE  
(L.E.S) !SIM! ! !NAO! !  
.....NUMERO DE CITOLOGIAS ANTERIORES  
!SIM! ! !NAO! !  
.....!0-3! ! !4-6! ! !7-10! !  
.....IDADE GESTACIONAL: !1-TRIMESTRE! ! !2-TRIMESTRE! ! !3-TRIMESTRE! !  
.....CONDILOMA: !PREGRESSO! ! !VULVAR! ! !VAGINAL! ! !COLU! !  
.....!ATUAL! ! !VULVAR! ! !VAGINAL! ! !COLU! !  
.....EXAME A FRESCO  
!TRICHOMONAS! !

!CANDIDA! !

!OUTRAS! !  
.....